

ETUDE TECHNOLOGIQUE DE LA TRANSFORMATION DES CARACTERISTIQUES
PHYSIQUES D'UN PRINCIPE ACTIF AU COURS DE SA FABRICATION,
POUR PERMETTRE UNE MISE EN FORME GALENIQUE
PAR VOIE DIRECTE

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences,
mention sciences pharmaceutiques

par

MAHMUT AKOL DERMANCI

de Vuibroye (Vaud)

THESE No 1664

BRADFORD

Imprimerie de l'Université

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0019

UNIVERSITE DE GENEVE

Section de pharmacie

Pharmacie galénique

FACULTE DES SCIENCES

Professeur P. Buri

ETUDE TECHNOLOGIQUE DE LA TRANSFORMATION DES CARACTERISTIQUES
PHYSIQUES D'UN PRINCIPE ACTIF AU COURS DE SA FABRICATION,
POUR PERMETTRE UNE MISE EN FORME GALENIQUE
PAR VOIE DIRECTE

THESE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur ès sciences,
mention sciences pharmaceutiques

par

MAHMUT AKOL DERMANCI

de Vuibroye (Vaud)

THESE No 1664

BRADFORD

Imprimerie de l'Université

1974

La Faculté des Sciences, sur le préavis du professeur extraordinaire *P. BURI*, directeur de thèse et d'une Commission composée du professeur ordinaire *P. BOYMOND* (Faculté des Sciences) et du professeur *N. HARNBY* (Université de Bradford) autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 4 juillet 1974

Le doyen

Jean MULLER

Thèse No 1664



Je tiens à exprimer toute ma gratitude au professeur *Pierre BURI* pour l'intérêt qu'il a manifesté à ce travail entrepris sous sa direction et pour les conseils judicieux qu'il m'a donnés tout au long de nos nombreuses discussions.

Mes remerciements s'adressent également au professeur *P. BOYMOND*, président de la section de pharmacie et au professeur *N. HARNBY*, de l'Université de Bradford, d'avoir bien voulu accepter de faire partie du jury de cette thèse.

J'exprime toute ma reconnaissance à Messieurs *P. GRUMBACH*, directeur et *M. VONDER MUHLL*, sous-directeur du département scientifique de Zyma S.A. Nyon, ainsi qu'à Monsieur *A. GUMMA*, chef du service de développement pharmaceutique, pour m'avoir donné la possibilité de faire ce travail de thèse.

Mes vifs remerciements vont enfin à tous mes collaborateurs pour leur aide efficace au cours de la partie expérimentale de ce travail.

A MA FEMME

A MES FILLES

TABLE DES MATIERES

I.	<u>INTRODUCTION</u>	1
I.1.-	Avant-propos	1
I.2.-	Historique	1
I.2.1.-	Période artisanale	2
I.2.2.-	Période expérimentale (ou empirique)	3
I.2.3.-	Période scientifique	4
I.3.-	Conclusion	7
I.4.-	But de notre travail	8
II.	<u>ETUDE DE SECHAGE DU PRINCIPE ACTIF</u>	9
II.1.-	Introduction	9
II.2.-	Eléments de base	11
II.3.-	Choix des procédés de séchage	13
II.3.1.-	Sélection initiale	13
II.3.1.1.-	Propriétés du produit à sécher	13
II.3.1.2.-	Caractéristiques de séchage du produit	14
II.3.1.3.-	Choix de la température de séchage	28
II.3.1.4.-	Autres considérations	40
II.3.1.5.-	Conclusion	41
II.3.2.-	<u>Séchage du (+)-cyanidanol-3 dans le lit fluidisé</u>	43
II.3.2.1.-	Historique	43
II.3.2.2.-	Principe du lit fluidisé	43
II.3.2.3.-	Description et fonctionnement du lit fluidisé	46
II.3.2.4.-	Essais de séchage du (+)-cyanidanol-3 par fluidisation	49
II.3.2.5.-	Caractéristiques physiques et chimiques du (+)-cyanidanol-3 séché dans le lit fluidisé	58
II.3.2.5.1.-	Contrôles du point de fusion	61
II.3.2.5.2.-	Contrôles d'activité optique	61
II.3.2.5.3.-	Contrôles du produit par CCM	63
II.3.2.5.4.-	Humidité du produit séché	64

II.3.2.5.5.-	Densité du produit	68
II.3.2.5.6.-	Analyse de taille, forme et distribution des particules	84
II.3.2.5.7.-	Vitesse d'écoulement	100
II.3.2.5.8.-	Vitesse de dissolution	102
II.3.2.6.-	Conclusion	123
II.3.3.-	<u>Séchage du (+)-cyanidanol-3 dans un séchoir sous vide</u>	125
II.3.3.1.-	Principe du séchoir sous vide	125
II.3.3.2.-	Description et fonctionnement du séchoir sous vide	125
II.3.3.3.-	Essais de séchage du (+)-cyanidanol-3 dans le séchoir sous vide	126
II.3.3.4.-	Caractéristiques physiques et chimiques du (+)-cyani- danol-3 séché dans le séchoir sous vide	133
II.3.3.4.1.-	Influence de la température de séchage du produit sur la taille et distribution des particules	133
II.3.3.4.2.-	Contrôles d'activité optique	137
II.3.3.4.3.-	Contrôles du produit par CCM	138
II.3.3.4.4.-	Humidité du produit séché	138
II.3.3.4.5.-	Contrôle de la taille et distribution des particules du (+)-cyanidanol-3 séché dans le séchoir sous vide	139
II.3.3.4.6.-	Vitesse de dissolution	140
II.3.3.5.-	Conclusion	146
II.3.4.-	<u>Séchage par nébulisation</u>	148
II.3.4.1.-	Historique	148
II.3.4.2.-	Domaines d'utilisation	148
II.3.4.3.-	Principe du séchoir par nébulisation	149
II.3.4.4.-	Choix du dispositif de nébulisation	151
II.3.4.5.-	Description et fonctionnement du séchoir	152
II.3.4.6.-	Etudes préliminaires	154
II.3.4.6.1.-	Caractéristiques physiques du produit à sécher	154
II.3.4.6.2.-	Caractéristiques physiques et chimiques des prismes	158
II.3.4.7.-	Conclusion	163

III.	<u>TRANSFORMATION DES CARACTERISTIQUES PHYSIQUES ET</u>	
	<u>SECHAGE DU PRINCIPE ACTIF</u>	164
III.1.-	Description et fonctionnement de l'extrudeur	166
III.2.-	Densification	166
III.3.-	Séchage des vermicelles	168
III.3.1.-	Caractéristiques de séchage des vermicelles	168
III.3.2.-	Etude de la température de séchage	172
III.3.3.-	Choix du séchoir	173
III.3.4.-	Séchage du (+)-cyanidanol-3 densifié dans le lit fluidisé	174
III.3.5.-	Calibrage des vermicelles	181
III.4.-	Caractéristiques chimiques et physiques du (+)-cyani- danol-3 densifié, séché, calibré	187
III.4.1.-	Humidité des vermicelles séchés	187
III.4.2.-	Contrôles d'activité optique	189
III.4.3.-	Contrôles du produit par CCM	190
III.4.4.-	Densité du produit	191
III.4.5.-	Analyse de taille, forme et distribution des particules	195
III.4.6.-	Vitesse d'écoulement	200
III.4.7.-	Vitesse de dissolution	201
III.4.8.-	Etude de désintégration des vermicelles dans un milieu liquide par compteur de particules Coulter	212
III.5.-	Conclusion	227
IV.	<u>MISE AU POINT DES FORMES GALENIQUES</u>	230
IV.1.-	<u>Capsules en gélatine dure</u>	230
IV.1.1.-	Considérations préliminaires	230
IV.1.2.-	Caractéristiques des capsules en gélatine dure	231
IV.1.3.-	Choix de l'encapsuleuse	234
IV.1.4.-	Description et fonctionnement de l'encapsuleuse choisie	234
IV.1.5.-	Choix de la capsule en gélatine dure	237
IV.1.5.1.-	La taille	237
IV.1.5.2.-	Type de verrouillage	242
IV.1.5.3.-	Couleur	242

IV.1.5.4.-	Moyens de protection contre la lumière	243
IV.1.6.-	Mise au point du procédé de remplissage	243
IV.1.6.1.-	Caractéristiques physiques dont dépend l'encapsulation	243
IV.1.6.2.-	Etude de l'influence de certaines caractéristiques physiques du principe actif sur l'encapsulation	244
IV.1.6.3.-	Test d'encapsulation avec les granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions	250
IV.1.6.4.-	Examen des caractéristiques physiques des capsules et établissement des normes-limites du produit à encapsuler	253
IV.1.7.-	Fabrication	
IV.1.7.1.-	Considérations des caractéristiques physiques du produit pour l'encapsulation	257
IV.1.7.2.-	Mélange du produit à encapsuler avec le lubrifiant	257
IV.1.7.3.-	Encapsulation	259
IV.1.7.4.-	Composition des capsules	260
IV.1.8.-	Contrôles de qualité des capsules	260
IV.1.8.1.-	Variation de poids	260
IV.1.8.2.-	Vitesse de dissolution	263
IV.1.8.3.-	Stabilité des capsules et de leur contenu	275
IV.1.9.-	Conclusion	284
IV.2.-	<u>Comprimés</u>	285
IV.2.1.-	Considérations préliminaires	285
IV.2.1.1.-	Mécanismes de liaison des particules	285
IV.2.1.2.-	Aspect mécanique de la compression	287
IV.2.1.3.-	Divers types de machines à comprimer	288
IV.2.2.-	Description et fonctionnement de la machine à comprimer choisie	289
IV.2.3.-	Choix de l'outillage pour la compression	290
IV.2.4.-	Mise au point du procédé de compression	292
IV.2.4.1.-	Caractéristiques physiques dont dépend la compression	292
IV.2.4.2.-	Etude de l'influence de certaines caractéristiques physiques du principe actif sur la compression	292
IV.2.4.3.-	Test de compression avec les granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions	297

IV.2.4.4.-	Examen des caractéristiques physiques des comprimés et établissement des normes-limites du produit à comprimer	297
IV.2.5.-	Fabrication	304
IV.2.5.1.-	Considérations des caractéristiques physiques du produit pour la compression	304
IV.2.5.2.-	Mélange du produit à comprimer avec le lubrifiant choisi	305
IV.2.5.3.-	Compression	305
IV.2.5.4.-	Formule	306
IV.2.6.-	Contrôles de qualité des comprimés	306
IV.2.6.1.-	Variation de poids	306
IV.2.6.2.-	Dureté des comprimés	307
IV.2.6.3.-	Taux d'effritement des comprimés	309
IV.2.6.4.-	Vitesse de dissolution des comprimés	309
IV.2.6.5.-	Stabilité des comprimés	318
IV.2.7.-	Conclusion	322
V.	<u>RESUME ET CONCLUSIONS</u>	323
V.1.-	Etude de l'influence des procédés de séchage sur les caractéristiques physiques d'un principe actif	323
V.1.1.-	Etude de séchage dans le lit fluidisé	324
V.1.2.-	Etude de séchage dans le séchoir sous vide	324
V.1.3.-	Etude de séchage par nébulisation	324
V.2.-	Transformation des caractéristiques physiques du principe actif par densification avant le séchage final	325
V.3.-	Mise au point des formes galéniques - capsules et comprimés	326
V.4.-	Considérations sur la disponibilité des formes galéniques	326
V.5.-	Conclusion	328
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	329

CHAPITRE I

INTRODUCTION

I.1.- Avant-propos.

La fabrication des formes galéniques solides telles que les comprimés et les capsules en gélatine dure connaît une importance et une diffusion de plus en plus considérables. Les techniques de fabrication appliquées il y a un siècle dans l'arrière-boutique des pharmacies ont évolué peu à peu avec l'apparition de machines et d'appareils nouveaux. Au cours des 10 dernières années, les progrès dans ce domaine ont été importants.

En tenant compte des moyens technologiques actuellement disponibles, nous nous sommes efforcés, dans ce travail de thèse, de mettre au point des techniques simples pour la préparation des principes actifs destinés à la compression ou à l'encapsulation. Notre objectif n'était pas seulement de rentabiliser la fabrication des comprimés et des capsules, mais aussi d'améliorer les critères de qualité, c'est-à-dire la disponibilité *in vitro*.

Le contrôle de l'efficacité des principes actifs nécessite des techniques *in vivo* que nous ne pouvons malheureusement pas étudier dans le cadre de ce travail. La disponibilité *in vivo* d'un principe actif pourrait constituer un sujet de travail à lui seul.

I.2.- Historique.

La première étude sérieuse sur les comprimés a été faite par *Brockedon*, industriel anglais qui demanda et obtint un brevet en 1843 (1).

Les premiers brevets de fabrication de capsules en gélatine dure furent obtenus par un pharmacien français du nom de *Mothes* en 1833, et par un anglais, *James Murdock*, en 1847 (2). Ces deux formes médicamenteuses ont donc fait leur apparition sur le marché presque en même temps. Cependant, le développement des machines à comprimer a d'abord permis une diffusion plus générale et plus rapide des comprimés. Quant à la fabrication industrielle des capsules en gélatine dure, elle a été mise au point pendant la guerre de 1939-1945 par le Service de santé de l'armée américaine qui désirait disposer d'une forme galénique incassable et pratique (1). Les capsules en gélatine dure ont dès lors connu une extension considérable grâce à leur présentation agréable et à leur remplissage facile.

La production de ces formes galéniques pose des problèmes nombreux et parfois très ardu, d'où la nécessité d'effectuer une mise au point du procédé avant chaque fabrication.

Nous nous proposons maintenant de présenter les trois périodes les plus importantes qui ont marqué l'évolution de ces mises au point.

I.2.1.- Période artisanale.

Il n'y a pas très longtemps, il était possible de trouver des livres et des publications intitulés *l'Art de fabriquer des comprimés*, *l'Art de la dragéification*, etc.

Pourquoi l'art ?

Les grandes fabriques de produits pharmaceutiques de notre temps ont pris naissance, il y a environ un siècle, dans l'arrière-boutique des pharmacies et sont arrivées à leur importance actuelle en passant par les stades de l'atelier, puis de la petite usine. Les formes galéniques ont suivi le même type d'évolution et ont passé de la préparation magistrale à la spécialité pharmaceutique telle qu'on la conçoit actuellement. Pendant cette période d'évolution, la mise au point des nouveaux médicaments était

faite par un personnel de production qui utilisait dans son travail des techniques traditionnelles et les modifiait, selon les cas, de façon intuitive.

Le développement de machines de production de plus en plus rapides, le souci d'obtenir des formes galéniques satisfaisantes sur le plan de la disponibilité, de la stabilité et de la rentabilité ont amené la disparition complète de cet esprit intuitif et artisanal.

I.2.2.- Période expérimentale (ou empirique).

Les progrès de la technologie chimique et pharmaceutique ont permis de découvrir de nouvelles techniques de fabrication qui, ajoutées à celles de l'époque artisanale, peuvent se résumer comme suit :

Voie directe

C'est le chemin le plus court. Il s'agit de comprimer ou d'encapsuler les principes actifs sans autre opération intermédiaire. Ce type de situation se présente rarement pour l'encapsulation et encore plus rarement pour la compression.

Voie nécessitant un prétraitement

Il est évident que le choix du ou des prétraitements pour la mise au point des comprimés ou des capsules peut changer en fonction du principe actif et de sa concentration dans la forme galénique. Chaque cas étant particulier, les causes des prétraitements sont différentes. Citons brièvement quelques cas en guise d'exemples :

- l'irrégularité de la taille des particules d'un principe actif peut nécessiter un moulinage ou un calibrage;
- la dose très faible d'un principe actif rend une dilution obligatoire;
- le manque de cohésion des particules impose l'adjonction d'un excipient liant;

- les préparations contenant plusieurs principes actifs exigent une opération de mélange;
- une opération de granulation est nécessaire lorsque les autres techniques ne suffisent pas à corriger les défauts physiques de certains principes actifs;
- l'adhérence des principes actifs sur les doseurs lors de la compression ou de l'encapsulation nécessite l'adjonction d'un lubrifiant;
- le retard de désagrégation des comprimés est corrigé par l'adjonction d'un désagrégeant;
- etc.

Les prétraitements que nous venons d'énumérer peuvent être effectués de deux façons :

- par voie sèche :
- moulinage ou calibrage
 - mélange avec des excipients tels que diluants, agglomérants ou liants, lubrifiants, colorants, édulcorants, aromatisants, etc.
 - briquetage avec ou sans excipients.

par voie humide : Granulation à l'aide de solvants ou de solutions liantes en vue d'agglomérer les particules (3).
La granulation peut être précédée ou suivie d'un mélange avec des excipients.

I.2.3.- Période scientifique.

L'étude des caractéristiques chimiques et physiques à chaque stade de la mise au point a permis de passer du subjectif à l'objectif. Elle est utilisée, en résumé, comme suit :

- Lorsqu'on dispose d'un principe actif, on en détermine les caractéristiques physiques. Les renseignements obtenus permettent une orientation correcte pour la mise au point du futur procédé.

- Si ces caractéristiques physiques sont défavorables à la compression ou à l'encapsulation, on les corrige par des opérations de prétraitement convenablement choisies.

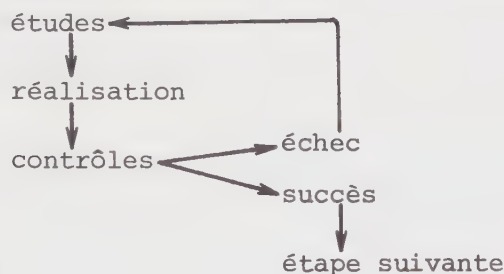
- La détermination des caractéristiques physiques du produit intermédiaire ainsi obtenu indique si les défauts observés au départ sont corrigés ou non.

- Après la compression ou l'encapsulation, le contrôle du produit terminé indique si le prétraitement a été judicieusement choisi et si son exécution est réussie.

- Les essais systématiques permettent de déterminer les normes de qualité physique pour juger de la reproductibilité des opérations de compression ou d'encapsulation.

L'interprétation des déterminations de caractéristiques physiques est facilitée par l'emploi de la statistique.

Expliquons plus en détail la marche à suivre systématique employée actuellement dans la mise au point d'une forme galénique. A chaque stade, la manière de procéder se présente dans l'ordre suivant :



Phase d'études

Il faut en premier lieu disposer des éléments de base tels que :

- le ou les principes actifs
- la dose
- la forme cristalline la plus active (en cas de polymorphisme)

- le type de libération du principe actif souhaité :
 - dissolution rapide (buccale, gastrique, entérique)
 - libération échelonnée
 - libération retardée
 - libération successive des principes actifs
- le degré de toxicité (précautions pour la manipulation)

Il est ensuite nécessaire de connaître les caractéristiques chimiques du principe actif :

- stabilité chimique (par rapport à l'humidité et à la température)
- incompatibilités chimiques et physiques
- méthode chimique d'identification, de dosage et de contrôle de pureté du principe actif

Enfin, il faut déterminer les caractéristiques physiques du principe actif :

- couleur, odeur, goût
- aspect microscopique
- isotherme de sorption
- densité de décharge et densité réelle
- vitesse d'écoulement
- vitesse de dissolution

Dans notre optique, le choix entre plusieurs formes galéniques similaires doit se faire objectivement à l'aide de ces éléments de décision et après quelques essais préliminaires.

Phase de réalisation

Les éléments de base, les caractéristiques chimiques et physiques permettent de choisir et d'expérimenter les techniques de prétraitements les plus sûres et les plus simples. Au cours de ces expériences, il faut tenir compte d'une reproductibilité et d'une rentabilité optimales en

fonction de la forme galénique choisie.

Phase de contrôles

Après chaque expérience, l'interprétation des caractéristiques chimiques et physiques du principe actif prétraité démontre un succès ou un échec. En cas d'échec, il faut revenir au point de départ pour améliorer l'exécution de la technique de prétraitement. Si une amélioration n'est pas possible, il faut choisir une autre technique de prétraitement. En cas de succès, après avoir vérifié la reproductibilité, on peut passer à l'étape suivante.

I.3.- Conclusion.

L'utilisation de machines à comprimer et à encapsuler à haut rendement oblige le pharmacien à disposer de principes actifs présentant des caractéristiques physiques parfaites. Pour arriver à une telle perfection, l'emploi de techniques de prétraitement par voie humide devient indispensable, ce qui signifie qu'il faut remouiller et sécher à nouveau le principe actif qui a déjà été séché à la fin de sa synthèse.

Devoir corriger ou transformer les caractéristiques physiques d'un principe actif après sa synthèse nous a fait penser à quelque chose d'imparfait, ce qui nous a amenés à la réflexion suivante :

Au lieu de corriger ou de transformer les caractéristiques physiques d'un principe actif, il faut essayer de l'obtenir en fin de synthèse avec aussi peu de défauts que possible.

On peut ainsi éviter une répétition de la phase de séchage qui, non seulement va à l'encontre de la rentabilité, mais augmente les risques de dégradation des principes actifs sensibles.

I.4.- But de notre travail.

Les opérations de synthèse et de purification des principes actifs sont toujours suivies

- soit par la cristallisation,
l'essorage ou la filtration des cristaux,
le séchage du produit en cristaux;
- soit par le séchage du principe actif en solution lorsque
ce dernier est difficilement cristallisable.

Dans les deux cas, le choix du procédé de séchage influence les caractéristiques physiques du principe actif.

Notre but était d'expérimenter un certain nombre de procédés de séchage et de choisir celui qui permettait d'obtenir, en fin de synthèse, un principe actif présentant des caractéristiques physiques favorables à une compression ou à une encapsulation par voie directe.

CHAPITRE II

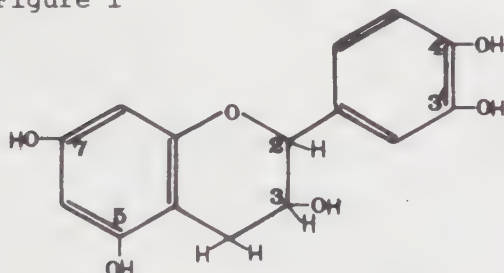
ETUDE DE SECHAGE DU PRINCIPE ACTIF

II.1.- Introduction.

Nous avons choisi le (+)-cyanidanol-3* (80) pour l'étude des caractéristiques physiques favorables à la compression ou à l'encapsulation par voie directe d'un principe actif.

Le (+)-cyanidanol-3 est un polyphénol qui répond à la structure développée générale suivante :

Figure 1



(+)-tétrahydroxy- 5,7,3'4'

flavanol-3

$C_{15}H_{14}O_6$

P.M. 290.28

Les deux principales sources du (+)-cyanidanol-3 sont *Acacia Catechu* que l'on trouve essentiellement en Inde et en Birmanie, et *Uncaria Gambier* qui est cultivé en Malaisie, à Penang et à Singapour. Les parties riches en (+)-cyanidanol-3 sont, pour *Acacia Catechu* la partie rouge du tronc, et pour *Uncaria Gambier* les feuilles et petites branches (10).

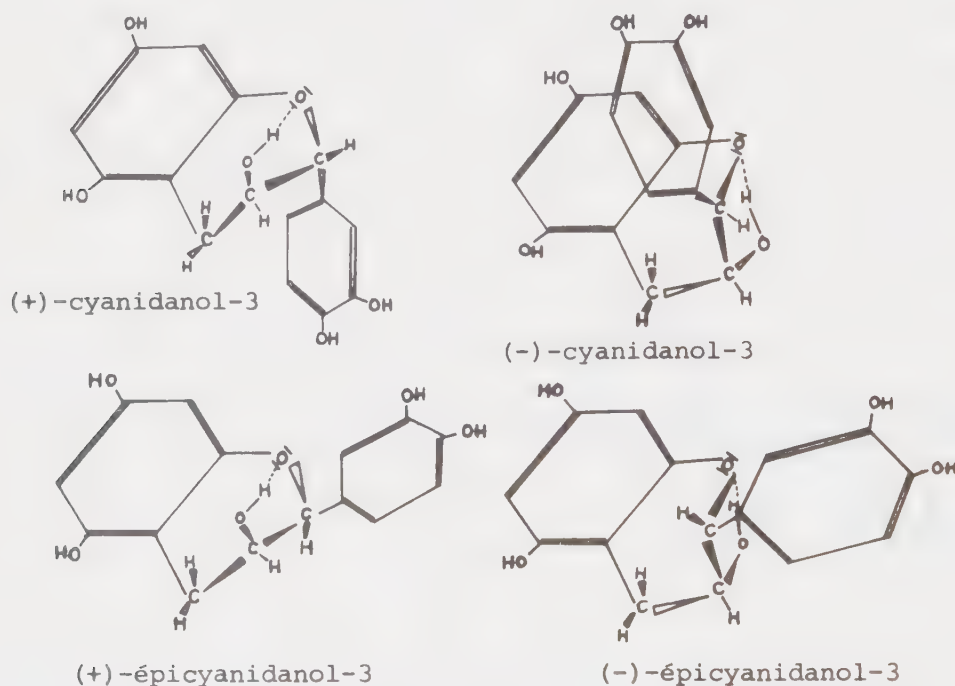
Parmi les monomères, la famille des tanins catéchiques présente un intérêt particulier, car ces derniers sont très répandus dans la nature

* La substance a été aimablement mise à notre disposition par Zyma S.A., Nyon.

et quelques-uns de leurs dérivés ont une activité pharmacologique. La présence d'une fonction o-diphénol rend ces substances particulièrement sensibles aux oxydants. Les monomères anhydres ont un poids moléculaire de 290, ce qui empêche une activité tannante (7).

Le (+)-cyanidanol-3 possède deux carbones asymétriques : carbone 2 et carbone 3. Ces deux centres d'asymétrie donnent 4 stéréoisomères (8)(12) dont les configurations chimiques absolues sont (80) :

Figure 2

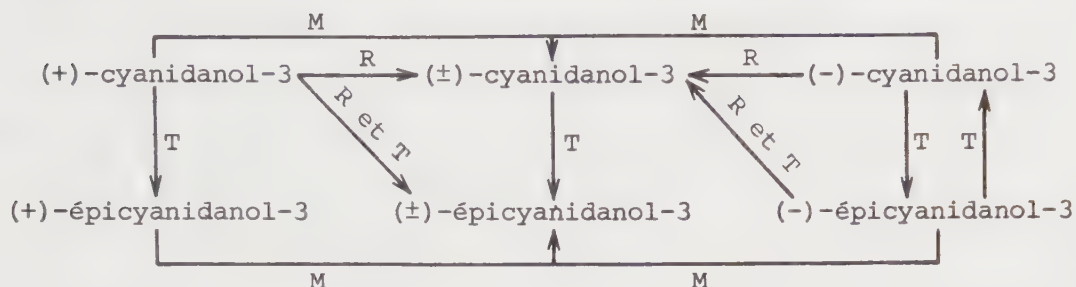


K. Freudenberg et L. Purrmann ont isolé (+)-cyanidanol-3, (-)-cyanidanol-3 et (-)-épicyanidanol-3 à partir de végétaux, et, à partir du (+)-cyanidanol-3, par traitement alcalin, ont obtenu (+)-épicyanidanol-3.

Les molécules de ces monomères subissent des conversions telles que l'épimérisation et la racémisation. Dans de l'eau bouillante, (+)-cyanidanol-3 donne principalement (+)-épicyanidanol-3, et (-)-épicyanidanol-3 donne (-)-cyanidanol-3 (12).

Les interconversions du (+)-cyanidanol-3, telles qu'elles ont été étudiées et proposées par *Freudenberg* et *Purrmann*, se présentent comme suit :

Figure 3



R - Racémisation

T - Epimérisation (transformation)

M - Mélange à chaud

Les épicyanidanols sont moins stables que les cyanidanols correspondants. On peut distinguer ces 4 stéréoisomères les uns des autres par des contrôles polarimétriques et chromatographiques (11) :

- les épicyanidanols présentent une activité optique dans l'alcool, ce qui n'est pas le cas pour les cyanidanols
- il est possible de contrôler l'activité optique des cyanidanols dans une solution d'acétone + eau 1:1
- les cyanidanols et les épicyanidanols racémiques sont optiquement inactifs

La substance nous a été fournie fraîchement recristallisée dans l'eau et essorée, et analytiquement pure.

II.2.- Éléments de base.

Comme nous l'avons indiqué à la page 5, nous avons commencé cette

partie de notre travail en considérant les éléments de base :

principe actif : (+)-cyanidanol-3
dose : 250 mg par unité
forme cristalline : aiguilles de 1 à 2 μ de large, et de 100 à 150 μ de long, ce qui correspond au (+)-cyanidanol cristallisé en tétrahydrates (11)
type de libération du principe actif : dissolution rapide gastro-entérique
degré de toxicité : pas de précautions spéciales à prendre pour la manipulation.

Caractéristiques chimiques du principe actif :

stabilité chimique : - sensible à la lumière
- risque d'oxydation de la substance humide à température élevée
- coloration en milieu alcalin due à l'oxydation
incompatibilités : - métaux
- acides
méthode chimique - d'identification : chromatographie sur couche mince de cellulose
- de dosage : spectrophotométrie U.V.
- de contrôle de pureté : chromatographie sur couche mince de cellulose.

Caractéristiques physiques du principe actif

Puisque notre but était d'étudier l'influence de divers procédés de séchage sur les caractéristiques physiques du principe actif, nous avons contrôlé ces dernières après chaque opération de séchage.

II.3.- Choix des procédés de séchage.

Les séchoirs peuvent être classés de plusieurs façons. Les deux sortes de classification les plus utiles sont respectivement basées sur (13):

- la méthode de transfert de chaleur au produit humide,
- les caractéristiques de maniement des séchoirs et les propriétés physiques du produit humide.

Nous avons appliqué la procédure basée sur ce dernier type de classification qui est recommandé pour faciliter un premier choix parmi les procédés de séchage (13).

II.3.1.- Sélection initiale.

II.3.1.1.- Propriétés du produit à sécher.

Caractéristiques physiques du produit humide - L'essorage du produit étant effectué en fin de cristallisation sur uneessoreuse à couteau, le produit se présente sous forme d'un granulé humide, beige clair. Lorsqu'on examine ce granulé sous microscope après adjonction d'une goutte d'eau distillée, on observe des aiguilles de 1 à 2 μ de large et de 100 à 150 μ de long. Un certain nombre d'aiguilles sont cassées. Cela provient éventuellement du raclage du produit après son essorage.

Caractéristiques physiques du produit séché - Afin de pouvoir faire quelques tests rapides des caractéristiques physiques du produit séché, nous avons séché le produit humide à l'aide d'un courant d'air chaud, tout en contrôlant l'humidité avec la méthode de *Karl-Fischer*. La poudre obtenue était électrostatique et de couleur beige très clair. L'examen de cette poudre au microscope après adjonction d'une goutte d'huile a permis d'observer des amas formés d'aiguilles collées les unes aux autres. La cohésion n'étant pas très forte, les amas étaient friables.

Corrosion ou abrasion - Le produit n'est ni corrosif ni abrasif. Toutefois, en ce qui concerne le choix du séchoir, il est indispensable d'utiliser un appareillage en acier inoxydable (V4A) pour éviter l'oxydation qui donne au produit une couleur rouge virant peu à peu au brun.

Toxicité - Il n'y a pas de précautions spéciales à prendre pour la manipulation du produit.

Inflammabilité - Le produit humide ne contient que de l'eau. Il n'y a donc pas de danger d'explosion.

Taille des particules - Le produit humide se présente sous forme d'amas de grosseurs irrégulières variant de 1 à 3 cm de diamètre.

II.3.1.2.- Caractéristiques de séchage du produit.

Type de l'humidité (liée, non liée ou les deux).

L'humidité d'un produit solide peut principalement être exprimée de deux façons (13)(16) :

- très couramment, en pourcentage du poids de la matière humide (wet basis = w.b.) :

$$H_2O \% \text{ w.b.} = (100) \frac{x}{x + y}$$

x = quantité d'eau

y = quantité de substance anhydre

x + y = prise d'échantillon contenant x quantité d'eau

- en pourcentage du poids de la matière sèche (dry basis = d.b.) :

$$H_2O \% \text{ d.b.} = (100) \frac{x}{y}$$

Remarque : Afin de faciliter la lecture, nous utiliserons dans notre texte les abréviations :

- w.b. = humidité exprimée en fonction de la matière humide,
- d.b. = humidité exprimée en fonction de la matière sèche.

L'expression de l'humidité en d.b. permet de distinguer les unes des autres diverses périodes de séchage et de calculer le taux d'évaporation en fonction du temps, tandis que l'expression de l'humidité en w.b. ne permet pas la comparaison entre deux valeurs. Puisque nous avons effectué la mise au point de plusieurs procédés de séchage et fait des comparaisons, nous avons choisi d'exprimer l'humidité en d.b.

Certains appareils de détermination de l'humidité donnant des résultats en w.b. (balances *Cenco*, *Brabender*, etc.), les formules de conversion suivantes ont été utilisées pour transformer en d.b. les humidités exprimées en w.b. et vice versa (13)(16) :

$$\% \text{ d.b.} = \frac{\% \text{ w.b.} \cdot 100}{100 - \% \text{ w.b.}}$$

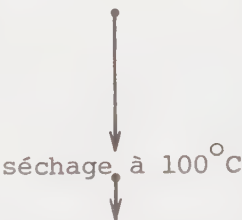
$$\% \text{ w.b.} = \frac{\% \text{ d.b.} \cdot 100}{100 + \% \text{ d.b.}}$$

Le (+)-cyanidanol-3 se cristallise dans l'eau sous forme de tétrahydrate (10)(11).

L'eau de cristallisation du produit tétrahydraté peut être divisée en deux groupes (10)(14) :

- 3 molécules d'eau de cristallisation qui peuvent être facilement éliminées dans un dessiccateur sur de l'acide sulfurique concentré.
- le produit monohydraté ainsi obtenu ne peut être déshydraté que si on le sèche à 100°C. Ainsi, on obtient le produit anhydre (10)(14).

Tableau 1. Eau de cristallisation du (+)-cyanidanol-3.

	H ₂ O en % du poids (d.b.)	séchage dans un dessiccateur
tétrahydrates	24,8 % *	
trihydrates	18,6 %	
dihydrates	12,4 %	
monohydrate	6,2 %	
anhydre	0 %	

* L'eau de cristallisation théoriquement calculée a été mise en évidence par A.G. Perkin :

$$24,8 \% \text{ H}_2\text{O d.b.} = 19,89 \% \text{ H}_2\text{O w.b.} \quad (9).$$

Le produit essoré dont nous avons disposé contenait aussi de l'humidité non liée. Cette humidité se trouvait en partie dans les pores formés par l'enchevêtrement des aiguilles et en partie à la surface (21).

Humidité initiale du produit.

Nous avons examiné l'humidité totale du produit à la sortie de l'essoreuse à couteau avec l'appareil de dosage rapide de l'eau de *Brabender* (modèle HA6).

Principe de l'appareil

Le dosage est basé sur l'évaporation de l'eau dans un courant d'air chaud. L'appareil se compose d'une chambre de séchage cylindrique à laquelle une fenêtre vitrée donne accès. A l'intérieur de la chambre de séchage, un plateau mû en rotation lente peut recevoir 10 godets d'échantillons. L'air chaud thermostatisé avec précision passe à travers cette chambre. Une balance incorporée permet de mesurer la teneur en humidité en lecture directe par perte de poids (humidité exprimée en w.b.). Si on travaille sur des échan-

tillons de 10 g, le fabricant de l'appareil conseille normalement une température de séchage de 105°C pour une durée d'environ 30 minutes.

Etalonnage de l'appareil

Nous avons pris 5 échantillons de (+)-cyanidanol-3 essoré et avons déterminé en fonction du temps la perte de poids jusqu'à l'obtention d'un poids constant.

L'appareil *Brabender* est étalonné jusqu'à une humidité de 25 % w.b. Etant donné l'humidité plus importante du (+)-cyanidanol-3, nous avons été obligés d'ajouter 5 g de sable lavé et préalablement séché (qualité analytique) à 5 g de produit. Pour obtenir le taux d'humidité, nous avons dû multiplier par deux la valeur indiquée par l'appareil.

Tableau 2. Résultats d'étalonnage.

Lectures de l'humidité en % w.b.

Durée de séchage	Echantillon					$\bar{x}$	$s/\bar{x} \%$
	1	2	3	4	5		
5 min	17,3	17,9	18,1	19,0	20,8	18,62	7,31 %
10 "	29,0	29,6	30,3	30,5	31,4	30,16	3,02 %
15 "	33,8	34,1	34,9	35,4	35,8	34,80	2,42 %
20 "	37,0	37,5	37,5	37,9	38,5	37,68	1,48 %
25 "	39,2	39,3	39,3	39,6	40,1	39,50	0,93 %
30 "	39,7	39,9	40,2	40,1	40,2	40,02	0,54 %

Considérant les coefficients de variation, la détermination de l'humidité du produit a pu être arrêtée après 30 minutes.

Puisque l'essoreuse travaille par charge, nous avons jugé utile de déterminer l'humidité de chaque lot. Voici les résultats :

Tableau 3.

Lot No.	Humidité en % w.b.
1	38,1
2	41,6
3	38,8
4	39,8
5	39,6
6	39,4
7	39,7
8	39,8
9	40,6
10	40,9
11	40,9
12	40,0
13	39,6
14	39,4
15	38,2
16	38,1

$$\bar{x} = 39,7 \% \text{ H}_2\text{O w.b.}$$

$$s = 1,025$$

$$s/\bar{x} = 2,58 \%$$

$$\bar{x} = 65,83 \% \text{ H}_2\text{O d.b.}$$

Humidité du produit après le séchage.

Avant de commencer le séchage d'un produit, il est indispensable de connaître le degré d'humidité auquel le séchage doit prendre fin, et de savoir si le produit est hygroscopique ou non.

Si on maintient un produit dans l'air ayant une humidité et une température constantes, il adsorbera ou perdra de l'eau jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint. Cet équilibre est appelé *l'humidité d'équilibre (equilibrium moisture content)* (13)(17)(18).

L'adsorption ou la désorption d'eau a lieu au niveau de la surface des particules et des pores communiquant avec la surface. Elle dépend de la température et de l'humidité relative de l'air. Pour une humidité relative donnée de l'air, l'humidité d'équilibre diminue proportionnellement à l'augmentation de la température. Par contre, pour une température donnée de l'air, l'humidité d'équilibre augmente proportionnellement à l'humidité relative. A une humidité relative de l'air égale à zéro, l'humidité d'équilibre de tous les produits est zéro. Pour les produits non poreux et non hygroscopiques, l'humidité d'équilibre est zéro à toutes températures et humidités relatives. Il est donc inutile de sécher les substances chimiques au-delà de l'humidité d'équilibre puisqu'elles adsorberont de l'eau pour l'atteindre. Cette quantité d'énergie utilisée lors du séchage serait perdue.

Isothermes de sorption.

Il est important de connaître l'humidité d'équilibre d'un produit avant de commencer à le sécher. La détermination de cette humidité peut être effectuée de plusieurs façons. Le produit peut être soumis à divers degrés d'humidité à température constante, sous conditions statiques ou sous conditions dynamiques. Il existe plusieurs appareillages de détermination pour chacune de ces deux possibilités (18).

Notre choix s'est porté sur la méthode sous conditions statiques qui est simple et facilement réalisable. On produit artificiellement, dans de simples dessiccateurs de laboratoire, une humidité relative à l'aide d'acide sulfurique à diverses concentrations ou de solutions aqueuses saturées de sels, additionnées d'un excès de sels, à température constante (13).

Figure 4

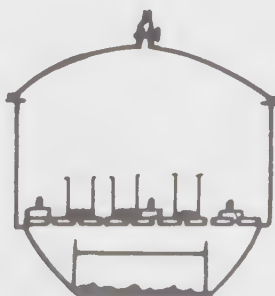


Tableau 4. Préparation de la gamme des sorbants (13)(18)(19)(20).

	Electrolyte employé	Quantité par 100 ml de solution à température ambiante	+ ~ 30 % d'excès	Humidité relative	
				à la tempéra- ture de	en %
1	Chlorure de lithium $\text{LiCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	59,5 g	18,0 g	20°C	15
2	Chlorure de calcium $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	146,0 g	44,0 g	24,5°C	31
3	Carbonate de potassium $\text{K}_2\text{CO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	82,2 g	25,0 g	25°C	43
4	Dichromate de sodium $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	111,4 g	34,0 g	20°C	52
5	Nitrite de sodium NaNO_2	62,3 g	19,0 g	20°C	66
6	Chlorure d'ammonium NH_4Cl	28,3 g	9,0 g	20°C	79
7	Sulfate de zinc $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	96,5 g	29,0 g	20°C	90
8	Sulfate de cuivre $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	36,0 g	11,0 g	20°C	98

Notre façon de procéder peut être décrite comme suit, en tenant compte des indications du tableau ci-dessus :

- préparer les solutions saturées à environ 50° - 60°C,
- laisser refroidir jusqu'à la température ambiante,
- ajuster le volume,
- réchauffer les solutions au bain-marie jusqu'à 50° - 60°C,
- verser chacune des solutions dans un cristallisateur de 10 cm de diamètre,
- ajouter la quantité d'électrolyte en excès,
- remuer et placer chacun des cristallisoirs dans un dessiccateur de 23 cm de diamètre,
- placer les dessiccateurs dans un local à air conditionné et laisser les solutions se refroidir et s'équilibrer pendant 48 h.

La température du local utilisé a été contrôlée à l'aide d'un thermomètre à enregistreur qui indiquait une température ambiante variant entre 20°C et 22°C.

Nous avons essayé de contrôler l'humidité relative dans chacun des dessiccateurs avec un petit hygromètre à cheveux, mais des variations très importantes ont rendu impossibles le contrôle et le calibrage de cet hygromètre.

L'appareillage et le mode opératoire suivants ont été utilisés pour le calcul des isothermes de sorption du (+)-cyanidanol-3 :

Appareillage : - 9 flacons à peser avec couvercles, tarés et numérotés
- appareil semi-automatique *Metrohm* pour le dosage d'eau selon *Karl-Fischer*, modèle *E.408.A*
- méthanol, qualité analytique
- réactif de *Karl-Fischer* (contrôle du titre journalier)

Mode opératoire :

- Nous avons introduit dans chaque flacon à peser 2 g (précision ± 1 mg) de (+)-cyanidanol-3 essoré, partiellement séché à 41,0 % H_2O d.b. pour la désorption, et séché sous vide à 1,6 % H_2O d.b. pour l'adsorption.
- Ces flacons à peser ont été placés dans des cristallisoirs.
- Un contrôle gravimétrique régulier nous a indiqué la fin de la désorption et de l'adsorption (poids constant).
- Pour une plus grande précision, l'humidité a été déterminée par la méthode de *Karl-Fischer*.

(Voir le tableau 5 pour les résultats de l'isotherme de désorption, le tableau 6 pour ceux de l'isotherme d'adsorption, et la figure 5 de la page 26).

Tableau 5. Isotherme de désorption du (+)-cyanidanol-3 humide

Facteur : 5,54 mg H₂O/ml RKF.

Durée	Poids	Σ différence de poids	Mesures effectuées par la méthode de <i>Karl-Fischer</i>				
			Prise d'échan- tillon	RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.
<u>Conditions de désorption</u> : humidité relative : 15 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,000 g	--					
81 h	1,608 g	-0,392 g					
104 h	1,604 g	-0,396 g					
128 h	1,599 g	-0,401 g					
148 h	1,598 g	-0,402 g					
			217 mg	4,44 ml	24,6 mg	12,8 %	
			214 mg	4,46 ml	24,8 mg	13,1 %	13,0 %
			204 mg	4,25 ml	23,6 mg	13,1 %	
<u>Conditions de désorption</u> : humidité relative : 31 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,000 g	--					
81 h	1,717 g	-0,283 g					
104 h	1,713 g	-0,287 g					
128 h	1,711 g	-0,289 g					
148 h	1,710 g	-0,290 g					
			152 mg	4,67 ml	25,9 mg	20,6 %	
			100 mg	3,10 ml	17,2 mg	20,7 %	20,5 %
			101 mg	3,07 ml	17,0 mg	20,3 %	
<u>Conditions de désorption</u> : humidité relative : 43 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,000 g	--					
20 h	1,782 g	-0,218 g					
92 h	1,780 g	-0,220 g					
120 h	1,780 g	-0,220 g					
			109 mg	4,07 ml	22,1 mg	25,4 %	
			103 mg	3,78 ml	20,5 mg	24,7 %	24,9 %
			109 mg	3,96 ml	21,5 mg	24,7 %	

<u>Conditions de désorption</u> : humidité relative : 52 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,000 g	--					
20 h	1,803 g	-0,197 g					
92 h	1,803 g	-0,197 g					
			131 mg	4,97 ml	27,0 mg	26,0 %	
			131 mg	5,02 ml	27,2 mg	26,0 %	26,0 %
			108 mg	4,13 ml	22,4 mg	26,1 %	
<u>Conditions de désorption</u> : humidité relative : 66 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,000 g	--					
20 h	1,807 g	-0,193 g					
92 h	1,806 g	-0,194 g					
			117 mg	4,40 ml	23,9 mg	25,7 %	
			100 mg	3,77 ml	20,4 mg	25,6 %	25,8 %
			108 mg	4,12 ml	22,4 mg	26,0 %	
<u>Conditions de désorption</u> : humidité relative : 79 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,000 g	--					
20 h	1,817 g	-0,183 g					
92 h	1,816 g	-0,184 g					
			103 g	4,12 ml	22,4 mg	27,6 %	
			115 mg	4,38 ml	23,8 mg	26,8 %	26,9 %
			104 mg	4,04 ml	22,0 mg	26,8 %	
<u>Conditions de désorption</u> : humidité relative : 90 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,000 g	--					
20 h	1,885 g	-0,115 g					
92 h	1,816 g	-0,184 g					
120 h	1,815 g	-0,185 g					
			103 mg	4,07 ml	22,1 mg	27,3 %	
			92 mg	3,59 ml	19,5 mg	27,1 %	27,1 %
			102 mg	3,96 ml	21,5 mg	26,9 %	
<u>Conditions de désorption</u> : humidité relative : 98 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,000 g	--					
20 h	1,937 g	-0,063 g					
92 h	1,878 g	-0,122 g					
116 h	1,832 g	-0,168 g					
140 h	1,827 g	-0,173 g					
164 h	1,825 g	-0,175 g					
188 h	1,824 g	-0,176 g					
			99 mg	3,88 ml	21,3 mg	27,4 %	
			101 mg	3,94 ml	21,6 mg	27,4 %	27,3 %
			102 mg	3,95 ml	21,7 mg	27,2 %	

Tableau 6. Isotherme d'adsorption du (+)-cyanidanol-3

Facteur : 5,54 mg H₂O/ml RKF.

Durée	Poids	Σ différence de poids	Mesures effectuées par la méthode de <i>Karl-Fischer</i>				
			Prise d'échan- tillon	RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.
<u>Conditions d'adsorption</u> : humidité relative : 15 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,016 g	--					
72 h	2,024 g	+0,008 g					
96 h	2,024 g	+0,008 g					
120 h	2,025 g	+0,009 g					
			384 mg	1,55 ml	8,6 mg	2,29 %	2,02 %
			396 mg	1,26 ml	7,0 mg	1,80 %	
			402 mg	1,41 ml	7,8 mg	1,98 %	
<u>Conditions d'adsorption</u> : humidité relative : 31 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,000 g	--					
72 h	2,003 g	+0,003 g					
96 h	2,010 g	+0,010 g					
120 h	2,011 g	+0,011 g					
			411 mg	1,69 ml	9,4 mg	2,34 %	2,38 %
			355 mg	1,48 ml	8,2 mg	2,36 %	
			348 mg	1,41 ml	7,8 %	2,29 %	
<u>Conditions d'adsorption</u> : humidité relative : 43 % température : 20 - 22°C							
0 h	2,002 g	--					
72 h	2,017 g	+0,015 g					
96 h	2,019 g	+0,017 g					
120 h	2,020 g	+0,018 g					
			394 mg	2,06 ml	11,4 mg	2,98 %	2,74 %
			397 mg	1,87 ml	10,4 mg	2,69 %	
			394 mg	1,77 ml	9,8 mg	2,55 %	

Conditions d'adsorption : humidité relative : 52 %
température : 20 - 22°C

0 h	2,020 g	--					
72 h	2,089 g	+0,068 g					
96 h	2,096 g	+0,076 g					
120 h	2,097 g	+0,077 g					
			218 mg	1,98 ml	11,0 mg	5,31 %	
			209 mg	1,84 ml	10,2 mg	5,13 %	5,19 %
			212 mg	1,87 ml	10,4 mg	5,15 %	

Conditions d'adsorption : humidité relative : 66 %
température : 20 - 22°C

0 h	2,018 g	--					
72 h	2,142 g	+0,124 g					
96 h	2,160 g	+0,142 g					
120 h	2,161 g	+0,143 g					
			217 mg	2,94 ml	16,3 mg	8,12 %	
			178 mg	2,42 ml	13,4 mg	8,14 %	8,18 %
			200 mg	2,76 ml	15,3 mg	2,28 %	

Conditions d'adsorption : humidité relative : 79 %
température : 20 - 22°C

0 h	2,000 g	--					
102 h	2,460 g	+0,360 g					
126 h	2,396 g	+0,396 g					
150 h	2,436 g	+0,436 g					
174 h	2,486 g	+0,486 g					
198 h	2,487 g	+0,487 g					
			100 mg	3,75 ml	20,81 mg	26,27 %	
			100 mg	3,71 ml	20,59 mg	25,92 %	25,96 %
			102 mg	3,76 ml	20,86 mg	25,70 %	

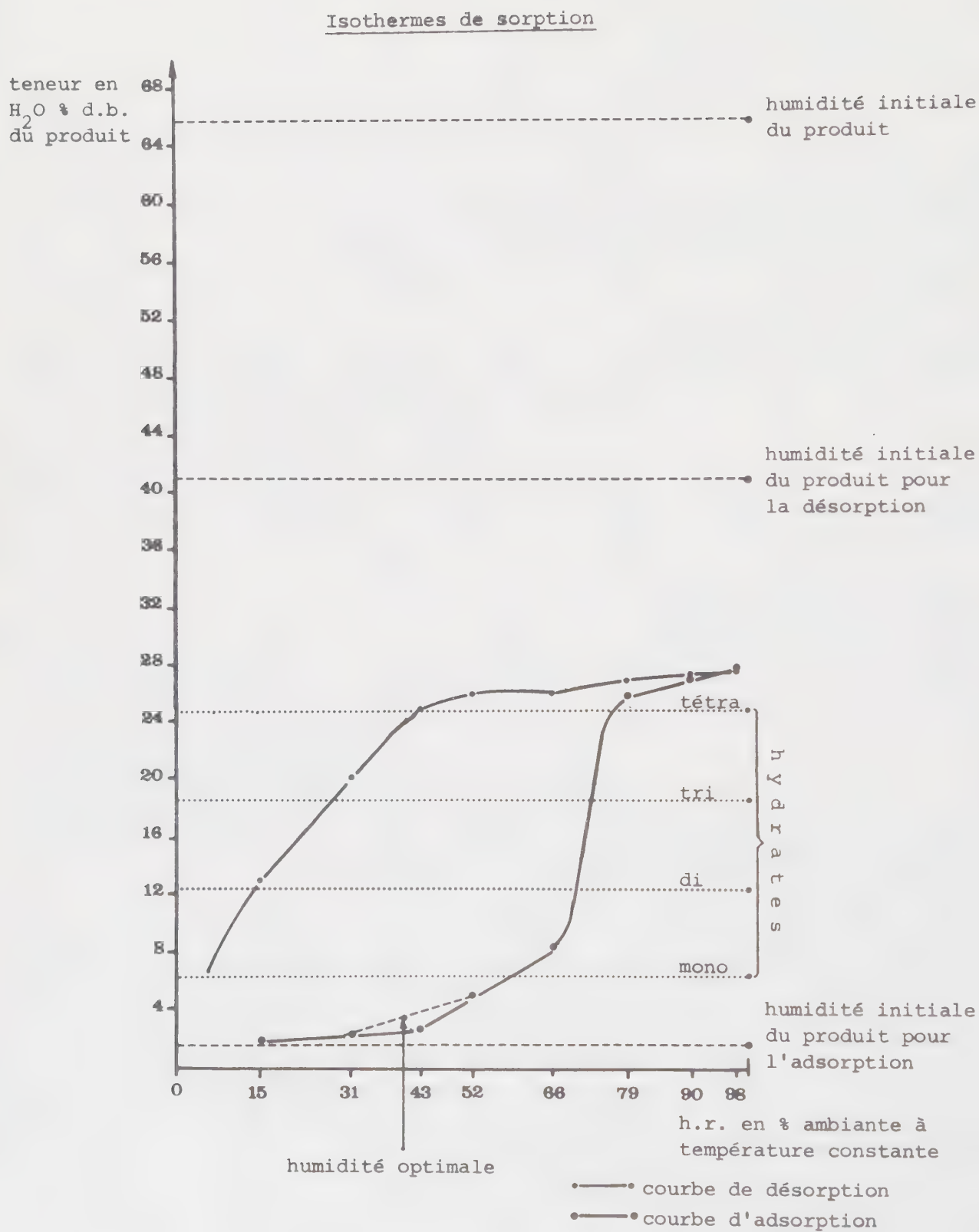
Conditions d'adsorption : humidité relative : 90 %
température : 20 - 22°C

0 h	2,000 g	--					
102 h	2,506 g	+0,506 g					
126 h	2,508 g	+0,508 g					
150 h	2,509 g	+0,509 g					
			111 mg	4,42 ml	24,6 mg	28,2 %	
			105 mg	3,97 ml	22,0 mg	26,6 %	27,1 %
			100 mg	3,80 ml	21,1 mg	26,7 %	

Conditions d'adsorption : humidité relative : 98 %
température : 20 - 22°C

0 h	2,000 g	--					
102 h	2,512 g	+0,512 g					
126 h	2,514 g	+0,514 g					
150 h	2,514 g	+0,514 g					
			116 mg	4,62 ml	25,6 mg	28,5 %	
			125 mg	4,90 ml	27,2 mg	27,8 %	27,8 %
			112 mg	4,31 ml	23,9 mg	27,2 %	

Figure 5



Nous avons tiré les conclusions suivantes des courbes d'isothermes de sorption :

La courbe d'isotherme de désorption.

Cette courbe confirme la présence des hydrates de (+)-cyanidanol-3. Dans une atmosphère ayant une humidité relative se situant entre 45 et 98 % à 20°C, l'humidité non liée est en grande partie éliminée. A partir de 40 % d'humidité relative, la désorption de l'eau liée sous forme d'hydrates commence. En diminuant l'humidité relative, on arrive au produit monohydraté (10).

De ce qui précède, nous avons pu tirer des renseignements très utiles pour le futur procédé de séchage. Il a été possible de prévoir que :

- l'humidité non liée peut être évaporée même à la température ambiante jusqu'à ce que le produit devienne tétrahydraté (24,8 % H₂O d.b.)
- l'humidité liée sous forme d'hydrates (tétra, tri, di) nécessite l'emploi de températures plus élevées. On arrive ainsi au produit monohydraté (6,2 % H₂O d.b.)
- pour évaporer cette dernière molécule d'eau, il est nécessaire de chauffer le produit à 100°C.

La courbe d'isotherme d'adsorption.

Deux types de renseignements ont pu être tirés de cette courbe d'adsorption :

Degré d'hygroscopicité du produit

Dans notre cas, il est difficile de parler d'hygroscopicité, car même à 98 % d'humidité relative, très peu d'humidité non liée est adsorbée. Néanmoins, il est certainement utile de signaler qu'entre 45 % et 98 % d'humidité relative, l'adsorption devient très importante et donne un produit tétrahydraté. Lors de la compression ou de l'encapsulation, cette humidité liée

peut se libérer et provoquer le collage du produit sur les doseurs. Il faut donc éviter de travailler dans des conditions d'humidité relative inférieure à 50 %.

Le stockage du produit séché doit se faire dans des emballages bien fermés et dans des locaux non humides.

Humidité finale du produit après séchage = humidité optimale.

L'humidité optimale dépend de l'humidité relative des locaux et de la durée du travail. L'humidité relative est considérée comme normale lorsqu'elle se situe entre 30 et 50 %. On calcule l'humidité optimale du produit de la façon suivante :

humidité du produit à 30 % h.r. = 2,3 % H₂O d.b.

humidité du produit à 50 % h.r. = 4,7 % H₂O d.b.

humidité optimale du produit = $\frac{2,3 + 4,7}{2}$ = 3,5 %

II.3.1.3.- Choix de la température de séchage.

Avant de décrire nos tests visant à déterminer la température de séchage, voyons brièvement la conception théorique du séchage.

Le séchage est le fait d'enlever un liquide d'un solide par évaporation. La chaleur nécessaire pour l'évaporation du liquide est fournie :

- par conduction de la surface chauffée du séchoir,
- par convection à l'aide d'un gaz chauffé,
- par radiations (13).

Lors du séchage d'un produit humide, il se produit deux évènements

fondamentaux et simultanés :

- la chaleur est transférée pour évaporer le liquide,
- la masse est transférée en tant que liquide ou vapeur de liquide dans les particules du produit et en tant que vapeur depuis la surface des particules.

Il est donc nécessaire d'étudier les conditions internes comme le mouvement du liquide dans les particules, et les conditions externes comme la température, l'humidité, le débit de l'air. Les conditions externes influencent les conditions internes.

Il y a 3 types de mouvements de liquides à l'intérieur d'un solide :

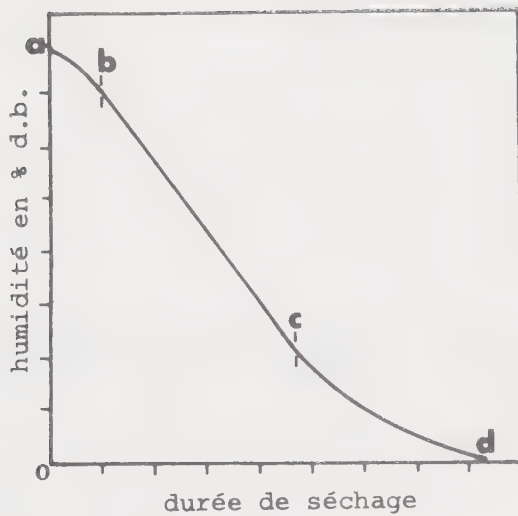
- Mouvement capillaire : L'effet de la chaleur provoque une évaporation à la surface des particules. Lorsque la surface devient sèche, l'humidité ou le liquide libre qui se trouve dans les porosités des particules commence à monter vers la surface (le mouvement capillaire se produit pour les poudres fines, les granulés, les colorants, les minéraux, le sable, etc.)

- Diffusion de vapeur : Par l'effet de la chaleur, l'humidité peut se mouvoir par diffusion de vapeur à travers le solide vers la surface (la diffusion de vapeur se produit pour les granulés non poreux).

- Diffusion de liquide : Lorsque le liquide est un solvant du produit solide, le mouvement du liquide se fait par diffusion sans pouvoir passer à l'état de vapeur (la diffusion de liquide se produit pour les savons, gélatine, pâtes, etc.)

Si on établit un graphique en exprimant l'humidité en fonction du temps lors du séchage d'un produit humide, on s'aperçoit qu'il y a diverses périodes (13)(17) :

Figure 6



- la portion de la courbe entre (a) et (b) est la période de chauffage du séchoir.

- la portion de la courbe entre (b) et (c) est appelée *période de taux d'évaporation constant (constant-rate-period)* à l'intérieur de laquelle l'évaporation se fait par diffusion de la vapeur à partir de la surface saturée des particules.

Le mouvement de l'humidité à l'intérieur des particules est assez rapide. C'est ce phénomène qui maintient la saturation de la surface. Ainsi, le taux de l'humidité évaporée reste constant en fonction de la surface du produit à sécher.

- Le point (c) désigne l'*humidité critique (critical moisture content)* qui marque la fin de la période de taux d'évaporation constant.
- La portion de la courbe entre (c) et (d) est appelée *période de diminution du taux d'évaporation (falling-rate-period)* et peut être divisée en deux parties :

dans la première partie, la surface est maintenue presque saturée grâce au mouvement de l'humidité de l'intérieur vers la surface,

dans la seconde partie, la surface est devenue tout à fait non saturée. Le peu d'humidité qui se trouve à l'intérieur des particules vient peu à peu à la surface.

Nous avons fait quelques tests de séchage du produit humide, d'abord pour déterminer la température (l'énergie) nécessaire pour évaporer l'humidité, et ensuite pour comprendre le mécanisme de séchage de notre produit. Pour effectuer ces tests, nous avons cherché un petit séchoir nous

permettant de travailler avec de petites quantités de substance. L'appareil *Brabender* pour le dosage rapide de l'eau pouvait nous servir de séchoir puisqu'il est possible de régler avec précision la température de l'air à l'aide d'un thermostat. Pour augmenter la précision de notre travail, nous avons employé la méthode de *Karl-Fischer* pour déterminer l'humidité du produit à divers stades de l'opération de séchage.

Mode opératoire

Afin d'étudier l'influence de la température sur le séchage du (+)-cyanidanol-3, il aurait été intéressant de commencer nos essais avec de l'air à température ambiante. Toutefois, le dispositif de réglage de température ne permettant pas l'expérience à 20°C, nous l'avons commencée à 28°C (+ 1°C) et augmenté régulièrement la température de 10°C.

Les essais ont été conduits avec 3 échantillons de 10 g de produit humide.

Etude de la température de séchage I. (tableau 7 et figure 7)

Si nous observons la courbe de séchage, nous constatons qu'en séchant le produit avec de l'air chaud à 28°C, le taux d'évaporation de l'eau est constant pendant 75 minutes. Lorsque le produit atteint une humidité de 30 % H₂O d.b., le taux d'évaporation commence à décroître. Ce fait nous a confirmé la présence de l'eau sous forme liée. En séchant le produit avec de l'air chaud à 40°C, le taux d'évaporation devient de nouveau constant, mais la pente est diminuée. A partir de ce stade, on observe ces deux périodes de séchage consécutives à toutes les températures.

Interprétation

L'eau libre qui se trouve à la surface des particules s'évapore facilement même avec de l'air à 28°C. L'élimination des 3 molécules d'eau liée nécessite une température de l'air plus élevée.

Pour diminuer la durée de séchage, nous avons cependant décidé d'entreprendre un deuxième essai de séchage en utilisant une température de l'air plus élevée dès le départ.

Tableau 7. Etude de la température de séchage I

Facteur : 5,23 mg H₂O/ml RKF.

Durée de séchage	Température de l'air de séchage	Prise d'échantillon	RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.	s/ $\bar{x}$ %
-	-	-	-	-	-	66,20 %	-
15 min	28°C	100 mg	7,20 ml	37,05 mg	60,38 %		
30 min	28°C	94 mg	6,35 ml	33,21 mg	54,63 %		
45 min	28°C	101 mg 90 mg 110 mg	5,97 ml 5,32 ml 6,58 ml	31,22 mg 27,05 mg 34,40 mg	44,74 % 44,81 % 45,50 %	45,01 %	0,93 %
60 min	28°C	108 mg 100 mg 100 mg	5,72 ml 5,35 ml 5,29 ml	29,91 mg 27,98 mg 27,66 mg	38,30 % 38,85 % 38,23 %	38,46 %	0,88 %
75 min	28°C	96 mg 124 mg 96 mg	4,25 ml 5,38 ml 4,29 ml	22,22 mg 28,13 mg 22,43 mg	30,11 % 29,34 % 30,48 %	29,97 %	1,94 %
90 min	28°C	123 mg 164 mg 147 mg	4,85 ml 6,53 ml 5,80 ml	25,36 mg 34,15 mg 30,33 mg	25,97 % 26,29 % 25,99 %	26,08 %	0,68 %
105 min	28°C	81 mg 100 mg 94 mg	3,00 ml 3,71 ml 3,57 ml	15,69 mg 19,40 mg 18,67 mg	24,02 % 24,06 % 24,78 %	24,28 %	1,76 %
15 min	40°C	84 mg 86 mg 89 mg	2,99 ml 3,09 ml 3,10 ml	15,63 mg 16,16 mg 16,21 mg	22,86 % 23,13 % 22,26 %	22,75 %	1,95 %
30 min	40°C	107 mg 117 mg 84 mg	3,58 ml 3,86 ml 2,74 ml	18,72 mg 20,18 mg 14,33 mg	21,20 % 20,84 % 20,57 %	20,87 %	1,51 %
45 min	40°C	97 mg 103 mg 98 mg	3,03 ml 3,18 ml 3,05 ml	15,84 mg 16,63 mg 15,95 mg	19,51 % 19,25 % 19,45 %	19,40 %	0,70 %
15 min	50°C	101 mg 100 mg 115 mg	2,86 ml 2,84 ml 3,14 ml	14,95 mg 14,85 mg 16,42 mg	17,37 % 17,43 % 17,48 %	17,42 %	0,31 %
30 min	50°C	171 mg 197 mg 170 mg	4,20 ml 4,82 ml 4,18 ml	21,96 mg 25,20 mg 21,86 mg	14,73 % 14,66 % 14,75 %	14,71 %	0,32 %

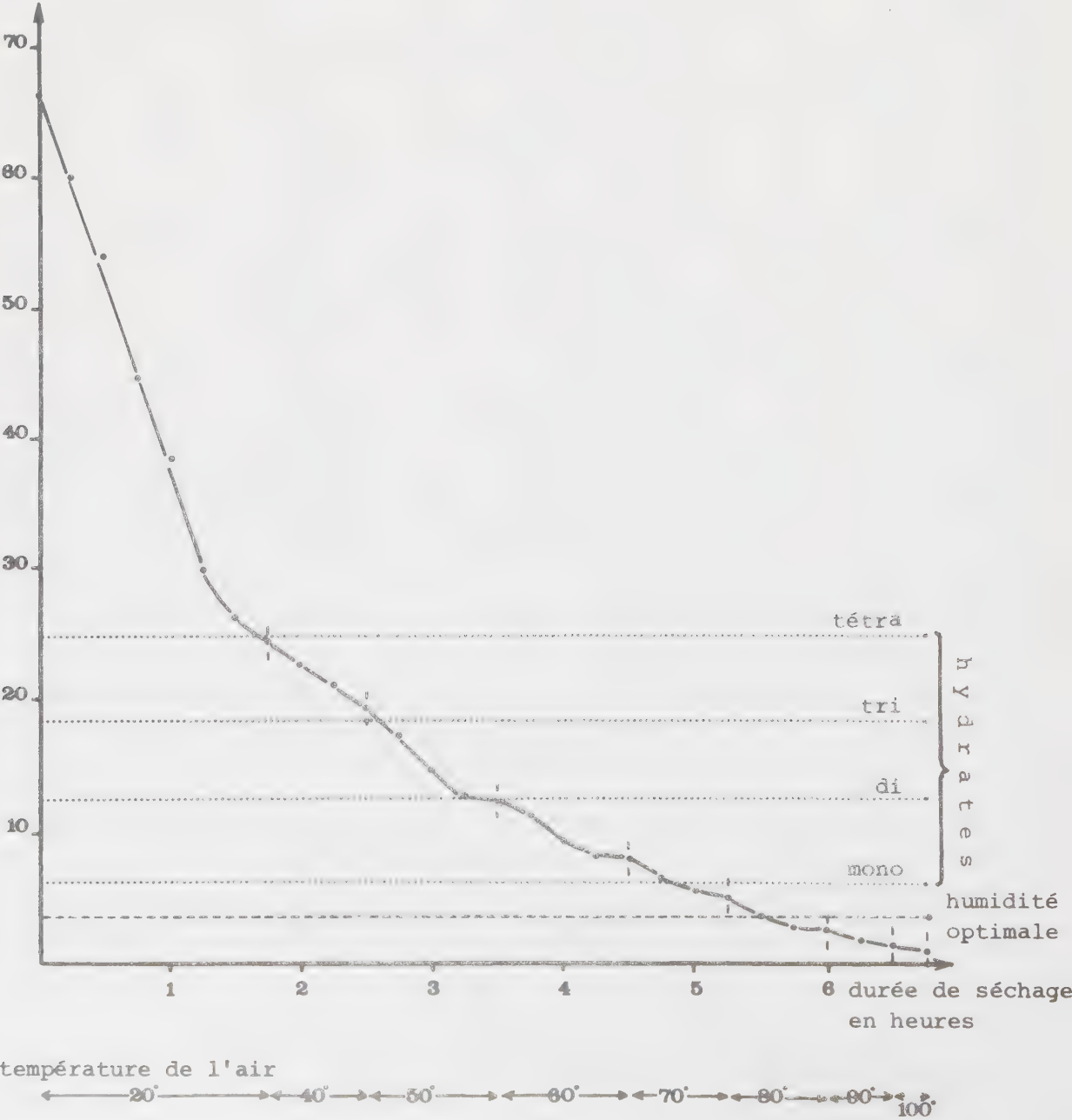
45 min	50°C	145 mg	3,26 ml	17,04 mg	13,31 %	12,99 %	2,13 %
		199 mg	4,35 ml	22,75 mg	12,90 %		
		154 mg	3,34 ml	17,46 mg	12,78 %		
60 min	50°C	160 mg	3,38 ml	17,67 mg	12,41 %	12,41 %	0,28 %
		222 mg	4,70 ml	24,58 mg	12,45 %		
		159 mg	3,35 ml	17,52 mg	12,38 %		
15 min	60°C	201 mg	3,93 ml	20,55 mg	11,39 %	11,24 %	1,25 %
		230 mg	4,40 ml	23,01 mg	11,11 %		
		245 mg	4,73 ml	24,73 mg	11,22 %		
30 min	60°C	204 mg	3,32 ml	17,36 mg	9,30 %	9,27 %	0,32 %
		202 mg	3,27 ml	17,10 mg	9,24 %		
		203 mg	3,30 ml	17,25 mg	9,28 %		
45 min	60°C	257 mg	3,69 ml	19,29 mg	8,11 %	8,24 %	1,57 %
		252 mg	3,67 ml	19,19 mg	8,24 %		
		247 mg	3,65 ml	19,08 mg	8,37 %		
60 min	60°C	90 mg	1,21 ml	6,32 mg	7,55 %	8,14 %	6,34 %
		266 mg	3,96 ml	20,71 mg	8,44 %		
		218 mg	3,25 ml	16,99 mg	8,45 %		
15 min	70°C	228 mg	2,81 ml	14,69 mg	6,28 %	6,58 %	4,02 %
		173 mg	2,10 ml	10,98 mg	6,77 %		
		262 mg	3,15 ml	16,47 mg	6,70 %		
30 min	70°C	234 mg	2,52 ml	13,17 mg	5,96 %	5,81 %	6,63 %
		304 mg	3,35 ml	17,52 mg	6,11 %		
		275 mg	2,69 ml	14,06 mg	5,38 %		
45 min	70°C	225 mg	2,10 ml	10,98 mg	5,13 %	5,17 %	0,73 %
		205 mg	1,94 ml	10,14 mg	5,20 %		
		208 mg	1,93 ml	10,09 mg	5,19 %		
15 min	80°C	222 mg	1,40 ml	7,32 mg	3,40 %	3,45 %	2,13 %
		250 mg	1,64 ml	8,57 mg	3,54 %		
		231 mg	1,47 ml	7,68 mg	3,43 %		
30 min	80°C	136 mg	0,78 ml	4,07 mg	3,08 %	2,85 %	6,89 %
		234 mg	1,20 ml	6,27 mg	2,75 %		
		204 mg	1,04 ml	5,43 mg	2,73 %		
45 min	80°C	254 mg	1,13 ml	5,90 mg	2,57 %	2,50 %	5,40 %
		411 mg	2,03 ml	10,61 mg	2,64 %		
		404 mg	1,89 ml	9,88 mg	2,50 %		

15 min	90°C	403 mg	1,56 ml	8,13 mg	2,06 %	1,91 %	7,59 %
		413 mg	1,49 ml	7,79 mg	1,92 %		
		403 mg	1,54 ml	7,06 mg	1,77 %		
30 min	90°C	456 mg	1,55 ml	7,06 mg	1,53 %	1,49 %	4,08 %
		377 mg	1,01 ml	5,28 mg	1,42 %		
		439 mg	1,26 ml	5,54 mg	1,52 %		
15 min	100°C	439 mg	1,01 ml	5,28 mg	1,21 %	1,10 %	8,67 %
		376 mg	0,75 ml	3,92 mg	1,05 %		
		359 mg	0,71 ml	3,71 mg	1,04 %		

Figure 7

humidité du
produit en
H₂O % d.b.

Etude de la température de séchage I



Etude de la température de séchage II. (tableau 8 et figure 8)

Nous avons commencé cette étude de séchage avec de l'air à 50°C. En observant la figure 8, on constate que pour faire évaporer l'humidité libre (de 66 % H₂O d.b. à 30 % H₂O d.b.), il a fallu 30 minutes au lieu de 90 minutes (étude I). La durée de séchage a donc diminué de deux tiers.

Cependant, en continuant le séchage à la même température, le taux d'évaporation a décru. Entre 60 minutes et 75 minutes, la différence d'humidité du produit était négligeable. Nous avons donc été obligés d'augmenter la température et avons décidé de continuer le séchage à 80°C, ce qui a permis d'atteindre l'humidité optimale.

Interprétation.

La baisse de l'humidité entre 45 minutes et 75 minutes a été très lente. Nous avons décidé d'entreprendre un autre essai en augmentant la température de séchage de 50°C à 80°C à la 45ème minute.

Tableau 8. Etude de la température de séchage II.

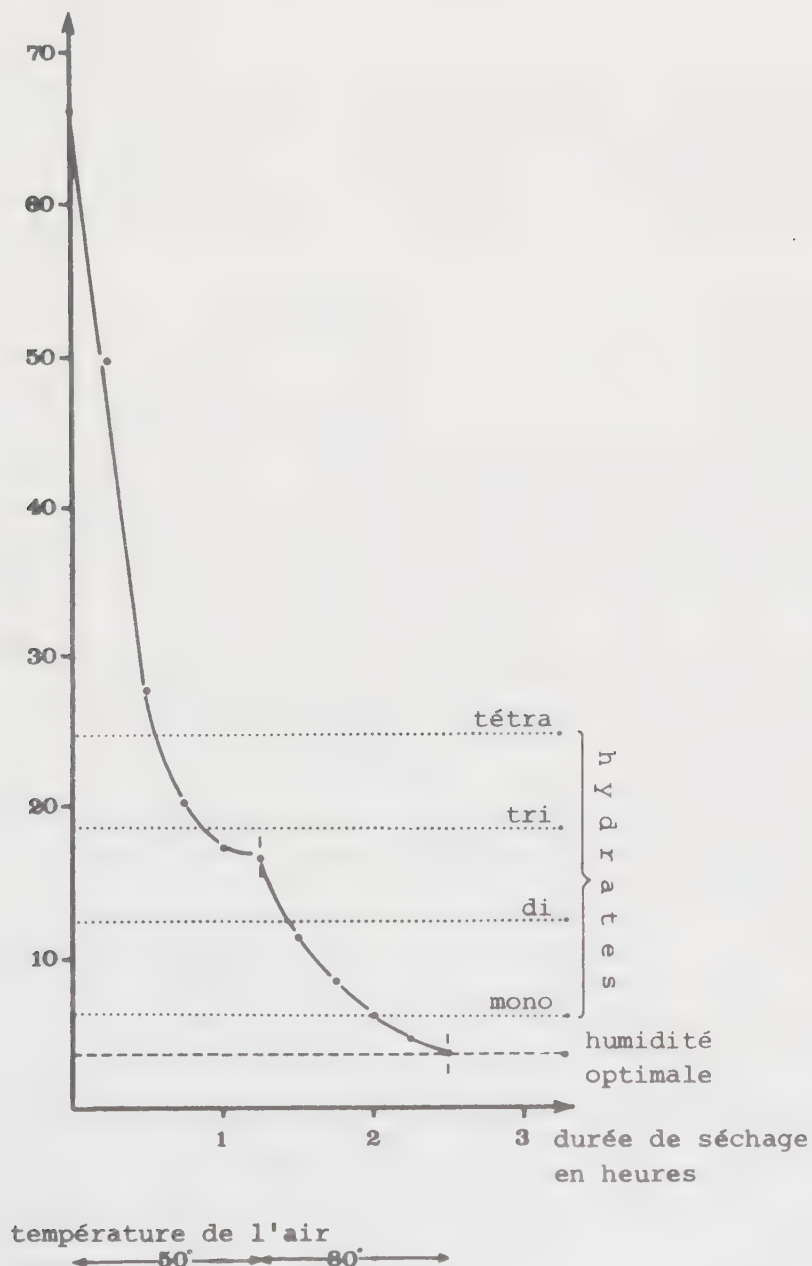
Facteur : 5,23 mg H₂O/ml RKF.

Durée de séchage	Température de l'air de séchage	Prise d'échantillon	RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.	s/ $\bar{x}$ %
-	-	-	-	-	-	66,20 %	-
15 min	50°C	114 mg 81 mg 48 mg	7,31 ml 5,12 ml 3,04 ml	38,23 mg 26,77 mg 15,89 mg	50,45 % 49,36 % 49,48 %	49,76 %	1,20 %
30 min	50°C	75 mg 45 mg 68 mg	3,00 ml 1,86 ml 2,79 ml	15,89 mg 9,73 mg 14,59 mg	27,37 % 27,58 % 27,31 %	27,42 %	0,51 %
45 min	50°C	87 mg 93 mg 99 mg	2,79 ml 2,99 ml 3,23 ml	14,59 mg 15,83 mg 16,89 mg	20,14 % 20,20 % 20,56 %	20,30 %	1,11 %
60 min	50°C	121 mg 78 mg 90 mg	3,42 ml 2,21 ml 2,49 ml	17,88 mg 11,55 mg 13,02 mg	17,33 % 17,38 % 16,91 %	17,20 %	1,50 %
75 min	50°C	138 mg 118 mg 131 mg	3,69 ml 3,24 ml 3,48 ml	19,29 mg 16,94 mg 18,20 mg	16,24 % 16,76 % 16,13 %	16,37 %	2,05 %
15 min	80°C	142 mg 129 mg 119 mg	2,73 ml 2,50 ml 2,14 ml	14,27 mg 13,07 mg 11,19 mg	11,17 % 11,27 % 10,99 %	11,14 %	1,27 %
30 min	80°C	116 mg 140 mg 123 mg	1,69 ml 2,04 ml 1,88 ml	8,83 mg 10,66 mg 9,83 mg	8,23 % 8,24 % 8,68 %	8,38 %	3,06 %
45 min	80°C	237 mg 264 mg 213 mg	2,52 ml 3,01 ml 2,27 ml	13,17 mg 15,74 mg 11,87 mg	5,88 % 6,34 % 5,90 %	6,04 %	4,30 %
60 min	80°C	232 mg 212 mg 242 mg	1,98 ml 1,72 ml 2,00 ml	10,35 mg 8,99 mg 10,46 mg	4,66 % 4,05 % 4,51 %	4,40 %	7,22 %
75 min	80°C	241 mg 225 mg 252 mg	1,60 ml 1,46 ml 1,65 ml	8,46 mg 7,63 mg 8,62 mg	3,59 % 3,51 % 3,54 %	3,54 %	1,14 %

Figure 8

Etude de la température de séchage II

humidité du
produit en
 H_2O % d.b.



Etude de la température de séchage III. (tableau 9 et figure 9)

Le fait d'augmenter la température après 45 minutes a permis de diminuer le temps de séchage d'une façon considérable. Nous avons presque obtenu un séchage avec un taux d'évaporation constant jusqu'à monohydrate. Dans cette expérience, l'emploi d'une température de séchage de 80°C a permis d'abaisser l'humidité au-dessous du monohydrate.

En fin de séchage, le produit était cependant chauffé à près de 100°C par accumulation de la chaleur. Cela confirme les données de la littérature concernant la déshydratation du produit monohydraté (10)(14).

Tableau 9. Etude de la température de séchage III.

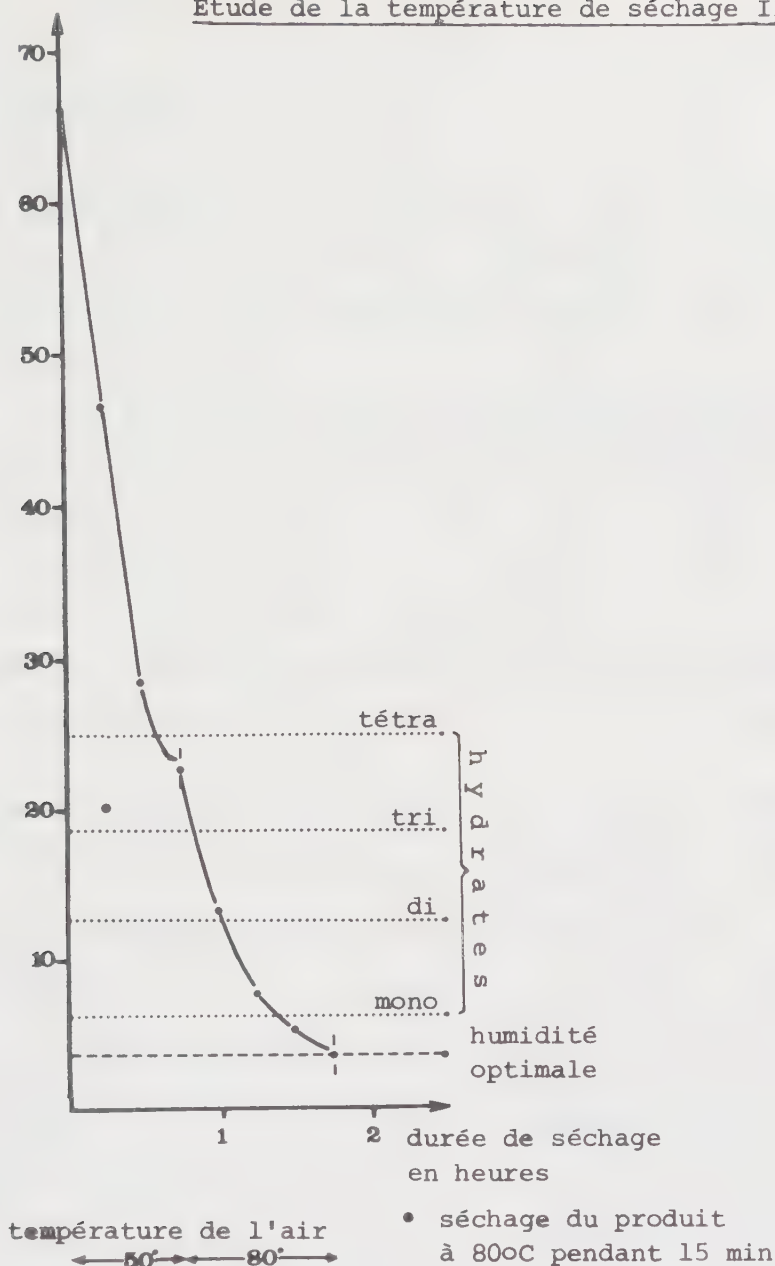
Facteur : 5,71 mg H₂O/ml RKF.

Durée de séchage	Température de l'air de séchage	Prise d'échantillon	RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.	$s/\bar{x}$ %
-	-	-	-	-	-	66,20 %	-
15 min	50°C	60 mg 91 mg	3,34 ml 5,10 ml	19,10 mg 29,17 mg	46,71 % 47,17 %	46,94 %	0,69 %
30 min	50°C	64 mg 61 mg	2,49 ml 2,34 ml	14,28 mg 13,38 mg	28,72 % 28,09 %	28,40 %	1,56 %
45 min	50°C	86 mg 65 mg	2,75 ml 2,12 ml	15,70 mg 12,10 mg	22,33 % 22,87 %	22,60 %	1,69 %
15 min	80°C	77 mg 95 mg	1,60 ml 1,93 ml	9,15 mg 11,03 mg	13,48 % 13,13 %	13,30 %	1,86 %
30 min	80°C	83 mg 56 mg	1,00 ml 0,70 ml	5,71 mg 3,99 mg	7,38 % 7 67 %	7,52 %	2,72 %
45 min	80°C	74 mg 93 mg	0,62 ml 0,81 ml	3,54 mg 4,63 mg	5,02 % 5,23 %	5,12 %	2,90 %
60 min	80°C	98 mg 88 mg	0,52 ml 0,48 ml	2,97 mg 2,74 mg	3,10 % 3,20 %	3,15 %	2,24 %

humidité du
produit en
 H_2O % d.b.

Figure 9

Etude de la température de séchage III



Etude de la température de séchage IV. (tableau 10)

Encouragés par les résultats du test III, nous avons commencé cette étude IV tout de suite avec une température plus élevée (80°C). En 15 minutes seulement, l'humidité a baissé jusqu'à 20 % H_2O d.b. Cependant, la coloration du produit a indiqué une oxydation. Il faut donc éviter d'utiliser une température très élevée tant que le produit contient de l'humidité sous forme non liée.

Tableau 10. Etude de la température de séchage IV.

Facteur : 5,71 mg H₂O /ml RKF.

Durée de séchage	Température de l'air de séchage	Prise d'échantillon	RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.
-	-	-	-	-	-	66,20 %
15 min	80°C	87 mg	2,56 ml	14,61 mg	20,18 %	

oxydation du produit.

Résultats

Ces études de la température de séchage ont permis d'établir le programme suivant :

- pour évaporer l'eau non liée ($\sim 25,30$ % H₂O d.b.) 50°C
- pour évaporer les 3 premières molécules d'eau (25 % - 6 % H₂O d.b.) 80°C
- pour atteindre l'humidité optimale 100°C

II.3.1.4.- Autres considérations.

Séchage en continu ou par charges

Les opérations précédant le séchage ne se faisant pas de façon continue, le choix de séchoirs travaillant par charges pouvait être considéré.

Contamination microbienne

Dans le cas de séchoirs travaillant par convection avec de l'air chaud, il fallait tenir compte du fait que l'air doit être filtré avant son entrée dans le séchoir.

Rentabilité

La rentabilité du séchoir en fonction de l'énergie devait aussi être prise en considération.

II.3.1.5.- Conclusion

Voyons maintenant, en fonction de ces considérations, le choix des séchoirs, en examinant le tableau 11 présentant une classification basée sur la méthode de transfert de chaleur (13).

En considérant d'une part les caractéristiques physiques du produit humide que nous avons étudiées dans les pages précédentes, et d'autre part les séchoirs disponibles figurant sur le tableau de classification, nous avons écarté les séchoirs travaillant en continu à cause de la présence, dans le produit, d'eau liée sous forme d'hydrates, ce qui nécessitait une période de séchage plus ou moins longue. Il restait donc 2 types de séchoirs travaillant par charges :

- séchoirs du type direct, transférant la chaleur par convection (des gaz chauffés).

Le choix du lit fluidisé nous a paru judicieux dans cette catégorie de séchoirs.

- séchoirs du type indirect, transférant la chaleur par conduction de la paroi chauffée au produit se trouvant en contact avec la paroi.

Nous avons porté notre choix sur les armoires-séchoirs sous vide.

Tableau 11.

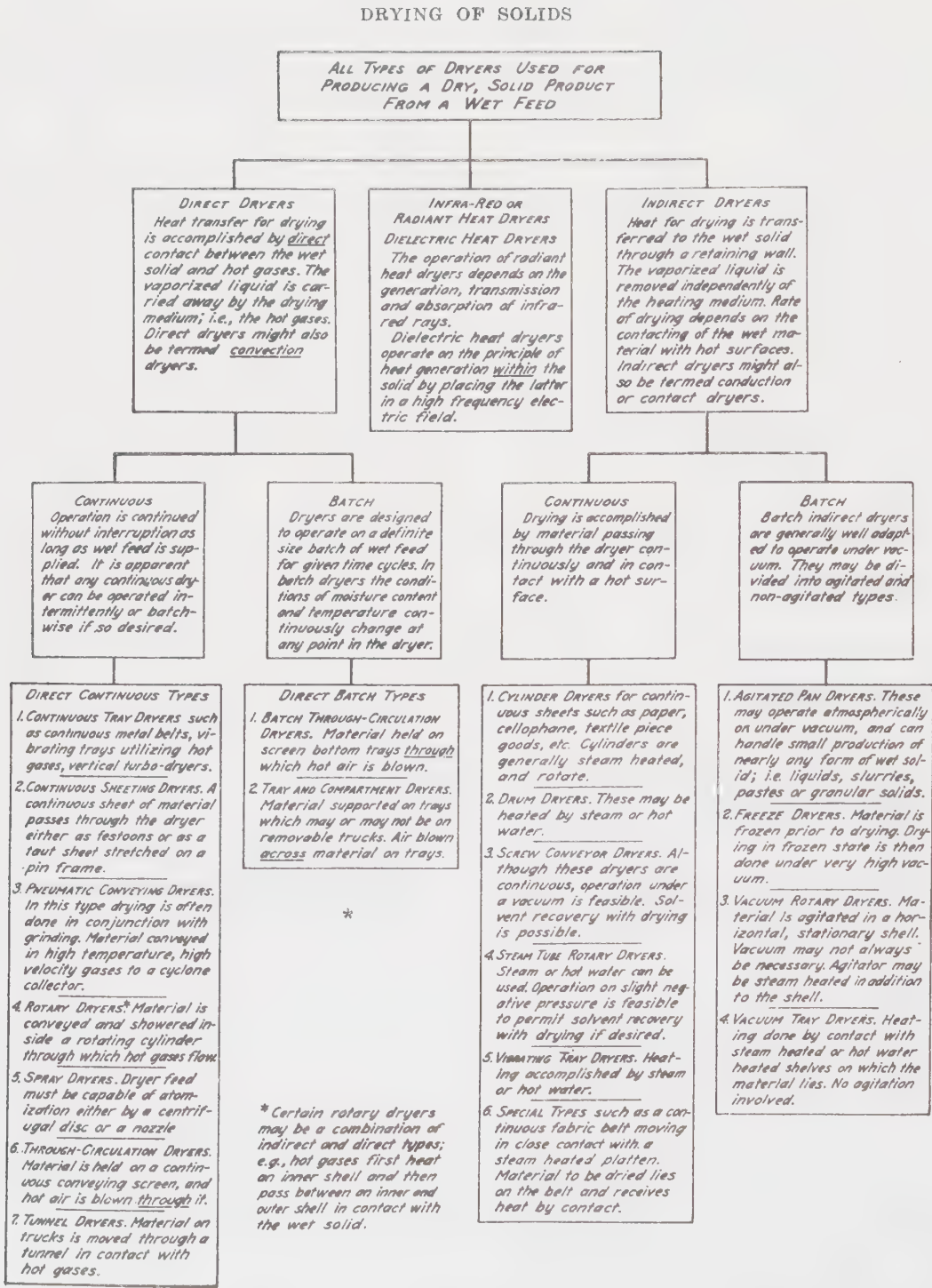


FIG. 15-39. Classification of dryers, based on methods of heat transfer. [Marshall, Heating, Piping, Air Conditioning, 18, 71 (1946).]

* lit fluidisé

II.3.2.- Séchage du (+)-cyanidanol-3 dans le lit fluidisé.

II.3.2.1.- Historique.

La première utilisation industrielle du lit fluidisé remonte aux années 1939-1945. En effet, pendant la deuxième guerre mondiale, le craquage des huiles lourdes était effectué dans un lit fluidisé (24). Depuis, son utilisation en tant que réacteur est devenue courante dans l'industrie chimique et métallurgique (26).

L'industrie pharmaceutique a adopté depuis une vingtaine d'années le principe du lit fluidisé pour le séchage rapide des granulés. En 1959, *D.E. Wurster* a eu l'idée d'appliquer ce principe à la granulation et au séchage de produits. C'est en 1964 que *M.W. Scott, H.A. Liebermann* et leurs collaborateurs ont présenté la théorie, la description et le fonctionnement d'un lit fluidisé pour les opérations en continu de granulation et de séchage (25).

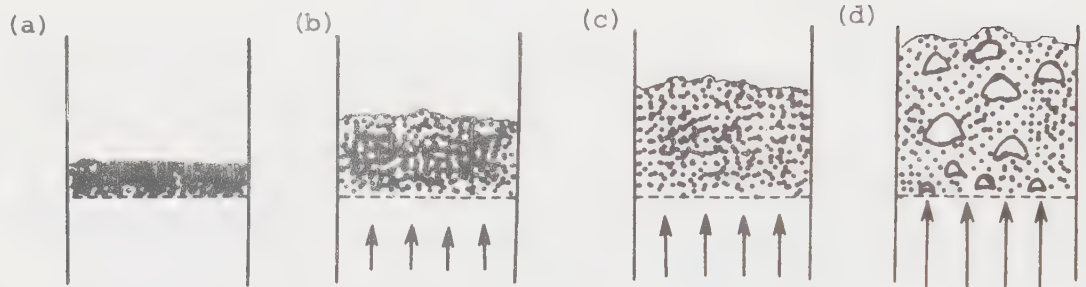
Actuellement, l'utilisation du lit fluidisé en tant que séchoir est très courante. Par contre, le cycle de granulation et séchage dans un lit fluidisé nécessitant une mise au point plus difficile, ce procédé rebute les fabricants de produits pharmaceutiques. Il est pourtant possible de faire des granulés par programmation une fois que le procédé de granulation et de séchage en continu dans le lit fluidisé est mis au point.

II.3.2.2.- Principe du lit fluidisé.

Lorsqu'on fait passer à faible vitesse, de bas en haut, un gaz chauffé à travers un lit formé de particules, il se produit un séchage très irrégulier. Les parties inférieures sèchent très vite tandis que la couche supérieure du lit est encore humide. Si on augmente progressivement le volume et la vitesse de ce gaz, il se produit, à un certain moment, un gonflement de la couche de la poudre (23).

Lors de la mise en fluidisation d'un lit, on peut observer 4 stades bien distincts (24) :

Figure 10.



- (a) Lit formé de particules à l'état de repos.
- (b) Lorsqu'on fait passer un gaz à travers le lit, il y a une limitation de la vitesse, et l'épaisseur de la couche de poudre augmente légèrement.
- (c) Cette expansion arrive à son point culminant lorsqu'on augmente le débit de gaz. Les particules de solides peuvent déjà être considérées comme étant en suspension dans le gaz.
- (d) Lorsqu'on augmente encore un peu le débit de gaz, on atteint la vitesse initiale de fluidisation. La poudre se fluidise avec l'apparition de bulles de gaz, ce qui la fait ressembler à un liquide en ébullition (24).

L'expansion du lit dépend de la taille des particules et par conséquent de la surface spécifique. Pour mieux illustrer ce fait, prenons deux extrêmes (26) :

- sable : expansion très faible (perte de charge faible), surface spécifique faible.
- talc : expansion très importante (perte de charge importante), surface spécifique importante.

On observe également une baisse de pression lors de la fluidisation. Cette baisse de pression est égale au poids du produit divisé par la surface du lit.

$$\Delta p = \frac{P \text{ en g}}{S \text{ en cm}^2}$$

On peut classer les caractéristiques d'un lit fluidisé en deux catégories (26).

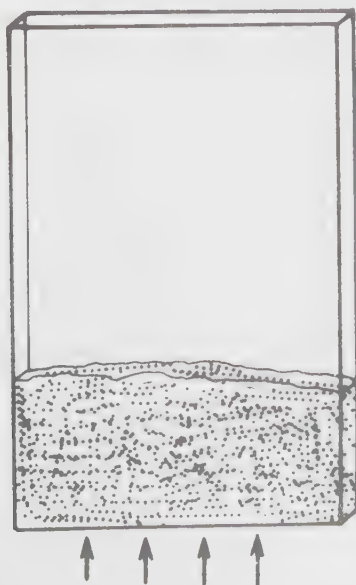
Caractéristiques primaires.

- Le lit fluidisé se présente presque comme un liquide en ébullition de même densité réelle que le produit.
- Pendant la fluidisation, il est possible de charger ou de décharger le séchoir.
- Le mouvement rapide des particules favorise le mélange des solides, pour autant que la taille et la densité des particules à mélanger ne soient pas très différentes.
- La surface totale de la poudre se trouve en contact avec le gaz.

Caractéristiques secondaires.

- Pendant le séchage, la surface totale des particules étant en contact avec le gaz chauffé, le transfert de la chaleur se trouve grandement accéléré.
- Les conditions isothermiques sont à la fois radiales et axiales.
- La baisse de pression (ΔP) observée à la vitesse initiale de fluidisation ne s'accroît pas lorsqu'on augmente la vitesse du gaz.
- Le mouvement des particules cause une érosion et une usure.

Figure 11



Pour faciliter la compréhension et la recherche fondamentale, un lit fluidisé à deux dimensions en plexiglas a été construit à l'Université de Bradford. L'épaisseur de l'appareil est très faible et peut être considérée comme négligeable. Le fond est constitué par un matériel poreux. Le lit contient du sable fin. La vitesse d'air fournie peut être mesurée. Le lit en fluidisation est

constitué par une *phase particulaire* dans laquelle le taux de gaz est suffisant pour la fluidisation. Chaque excès de gaz provoque l'apparition de bulles d'air qui sont exemptes de particules solides. Cette phase est appelée la *phase des bulles*. Les propriétés du lit fluidisé ont pu être expliquées à partir de ce modèle.

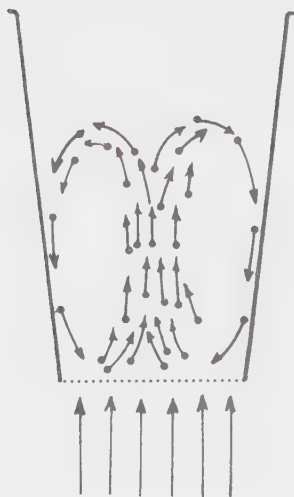
Des recherches fondamentales ont été entreprises pour déterminer la forme, la taille, la coalescence des bulles, et leur vitesse de montée dans la phase particulaire.

Le lit fluidisé que nous avons employé pour le séchage du (+)-cyanidanol-3 est différent du modèle fondamental qui est utilisé dans l'industrie chimique.

II.3.2.3.- Description et fonctionnement du lit fluidisé.

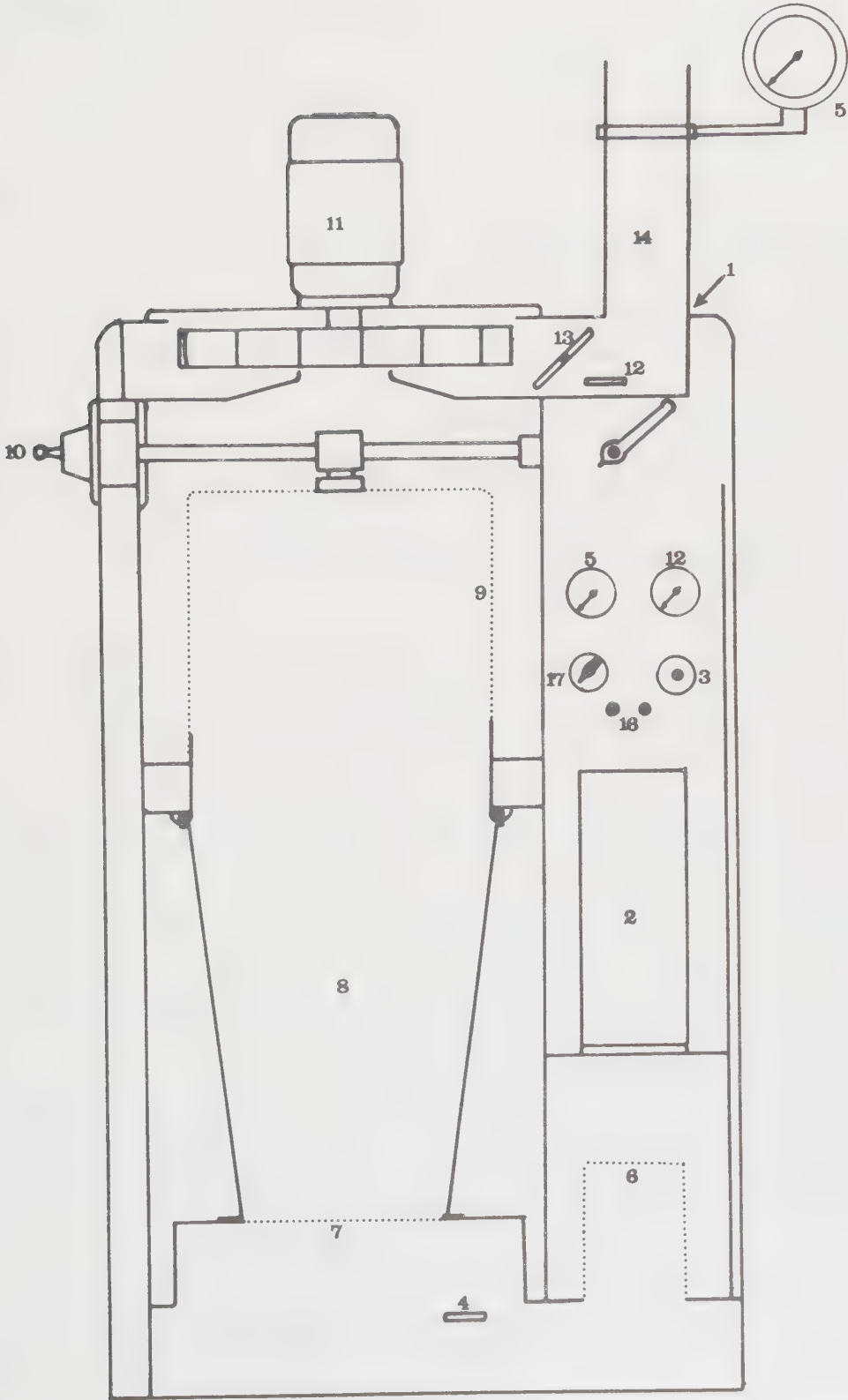
Nos essais ont été faits avec le lit fluidisé *Aeromatic*, modèle *STES-5-Ex*. (voir figure 13)

Figure 12



Si on examine le schéma de l'appareil, sur la figure 13, on s'aperçoit que le récipient du lit pour la fluidisation a une forme conique et non pas cylindrique. Ce fait change complètement le mouvement des particules lors de la fluidisation. Etant donné cette forme, la vitesse du gaz dans la partie centrale du récipient est plus importante que dans la partie radiale, ce qui provoque une circulation des particules et favorise leur enrobage et leur agglomération lorsqu'on désire faire une granulation par voie humide.

Figure 13. Schéma du lit fluidisé Aeromatic, modèle STES-5-Ex.



Explication de la figure 13

- (1) Entrée d'air
- (2) Chauffage électrique de l'air
- (3) Thermostat pour le réglage de la température de l'air
- (4) Sonde pour le thermostat et le thermomètre
- (5) Thermomètre pour la température de l'air chauffé
- (6) Filtre en *Viledon* pour l'air entrant
- (7) Fond du lit en treillis (= distributeur d'air)
- (8) Récipient amovible conique avec fenêtre d'inspection
- (9) Filtre en nylon
- (10) Dispositif pour secouer le filtre
- (11) Aspirateur
- (12) Sonde et thermomètre pour le contrôle thermique de l'air sortant
- (13) Clapet servant à régler le débit de l'air
- (14) Cheminée pour l'air sortant
- (15) Débitmètre (air)
- (16) Interrupteurs de l'aspirateur
- (17) Minuterie pour le préréglage de la durée de séchage.

L'air entre par la cheminée (1) et est chauffé par une résistance électrique (2). La température de l'air est réglée par un thermostat (3) et contrôlée par un thermomètre (5) qui sont reliés à une sonde thermique (4). L'air ainsi chauffé est filtré par un filtre en *Viledon* (6) et passe à travers le treillis (7) dans le lit fluidisé. Les fractions fines des particules sont retenues par un filtre en nylon (9) que l'on peut secouer à l'aide du dispositif de secouage (10). La température de l'air sortant est mesurée à l'aide d'un thermomètre à sonde (12). Le débit de l'air est réglé par un clapet (13) et mesuré par un débitmètre (15) que nous avons installé.

Capacité de l'appareil : 5 à 8 kg de produit humide
(données du fabricant).

II.3.2.4.- Essais de séchage du (+)-cyanidanol-3 par fluidisation.

Caractéristiques du produit à sécher.

humidité totale	65,83 % H ₂ O d.b.
humidité liée : tétrahydrates	24,80 % H ₂ O d.b.
monohydrate	6,20 % H ₂ O d.b.
humidité optimale du produit après séchage	3,50 % H ₂ O d.b.

Choix de la température de séchage.

50°C	jusqu'à l'élimination de l'humidité libre
80°C	pour éliminer les 3 molécules d'eau sous forme d'hydrates
100°C	du produit monohydraté jusqu'à l'humidité optimale

Quantité optimale du produit à sécher.

En tenant compte d'une part de la capacité optimale du séchoir et d'autre part de l'humidité du produit avant et après le séchage, nous avons déduit la quantité de (+)-cyanidanol-3 à sécher de la façon suivante.

En prenant 8291,5 g de (+)-cyanidanol-3 à 65,83 % H₂O d.b., on obtient 5175 g de (+)-cyanidanol-3 à 3,50 % H₂O d.b., ce qui permet de respecter la capacité de l'appareil (5 à 8 kg).

Air entrant dans l'appareil.

Température de l'air	23°C
Humidité relative	42 %

Ces valeurs ont été enregistrées sur un thermomètre-hygromètre *Haenni* à enregistreur.

Détermination de la vitesse initiale de fluidisation.

Après avoir introduit dans le séchoir 8292 g de (+)-cyanidanol-3 à 65,83 % H₂O d.b., réglé le thermostat (3) à 50°C et mis l'aspiration en marche (16), nous avons commencé à augmenter le débit d'air (13) tout en surveillant le débitmètre (15) et le produit à travers la fenêtre d'inspection. Ce n'est qu'à partir de 295 m³/h que la fluidisation a commencé.

Estimation de l'humidité du produit au cours du séchage.

Nous avons estimé l'humidité du produit par pesées au cours des opérations, étant donné qu'une détermination par la méthode de *Karl-Fischer* aurait occasionné de longues interruptions pouvant modifier les conditions de séchage.

Equation servant au calcul de l'humidité :

$$\text{H}_2\text{O \% d.b.} = \frac{[(A - B) - C] \cdot 2}{100}$$

A = poids du produit pesé (y compris le poids du récipient)

B = tare (récipient)

C = poids théorique du produit anhydre

Cette façon de calculer l'humidité pouvait laisser place à une certaine marge d'erreur, mais à cause de la détermination rapide qu'elle permettait, nous l'avons adoptée pour nos études de séchage.

En contrôlant l'humidité du produit par pesées toutes les 15 minutes, nous avons obtenu les conditions de séchage suivantes :

<u>Durée</u>	<u>Débit d'air</u>	<u>Température de l'air</u>
45 min	300 m ³ /h	50°C (élimination de l'humidité libre)
30 min	250 m ³ /h*	80°C (élimination des 3 molécules d'eau d'hydratation)
30 min	200 m ³ /h*	100°C (pour atteindre l'humidité optimale)

* le débit d'air a été expérimentalement adapté en cours de séchage à cause de la diminution de poids du produit par évaporation.

Tableau 12. Essai de séchage I.

Durée de séchage	Température de l'air entrant	Température de l'air sortant	Débit de l'air	Poids du produit
début de l'opération	-	-	-	8292 g
15 min	50°C + 2°C -	21°C	300 m ³ /h	7550 g
30 min	50°C + 2°C -	22°C	300 m ³ /h	6800 g
45 min	50°C + 2°C -	24,5°C	300 m ³ /h	6300 g
60 min	80°C + 2°C -	38°C	250 m ³ /h	5860 g
75 min	80°C + 2°C -	47,5°C	250 m ³ /h	5380 g
90 min	100°C + 3°C -	55°C	200 m ³ /h	5250 g
105 min	100°C + 3°C -	60°C	200 m ³ /h	5200 g

Tableau 13. Humidité du produit
calculée à l'aide de
l'équation de la page 50.

Durée de séchage	Humidité calculée % H ₂ O d.b.
-	65,83 %
15 min	51,00 %
30 min	36,00 %
45 min	26,00 %
60 min	17,20 %
75 min	7,60 %
90 min	5,00 %
105 min	4,00 %

Figure 14

Séchage dans le lit fluidisé I

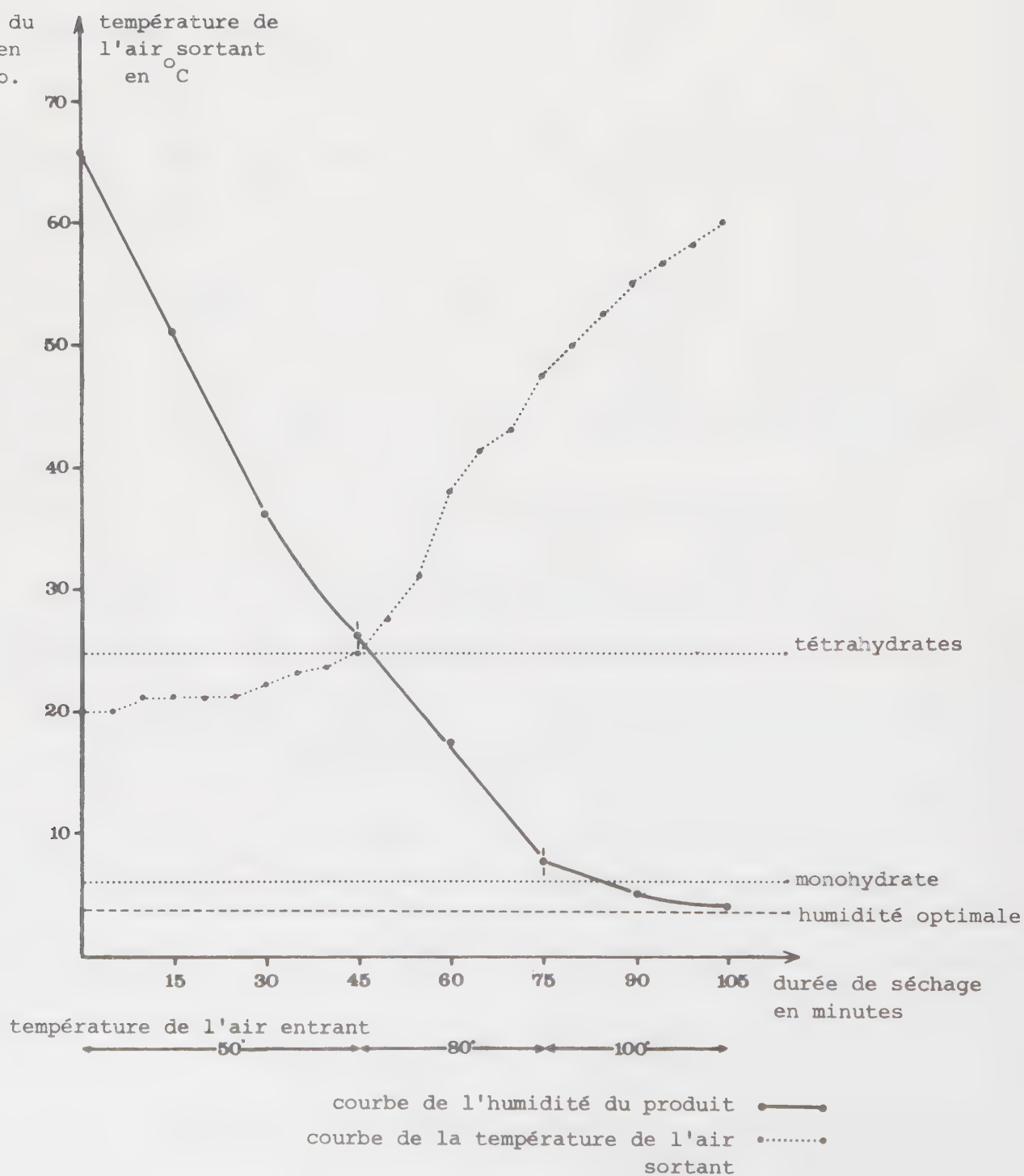


Tableau 14. Essai de séchage I. Contrôle de l'humidité du
(+)-cyanidanol-3 séché (méthode de *Karl-Fischer*).

Prise d'échan- tillon	RKF utilisé	Titre du RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.
324 mg	2,27 ml	5,14	11,66 mg	3,73 %
318 mg	2,16 ml	"	11,10 mg	3,61 %
321 mg	2,18 ml	"	11,25 mg	3,63 %
342 mg	2,36 ml	"	12,13 mg	3,67 %

$$\bar{x} = 3,66 \% \text{ H}_2\text{O d.b.} \quad s = 0,05291 \quad s/\bar{x} = 1,44 \%$$

La différence entre l'humidité estimée par pesée et celle
mesurée par la méthode de *Karl-Fischer* est très faible.

Etude de la reproductibilité du procédé de séchage.

Nous avons répété le procédé deux fois, exactement dans les mêmes
conditions, et avons obtenu les résultats indiqués dans les tableaux 15 et 16.

Interprétation des figures 14, 15 et 16.

Afin de faciliter le séchage du point de vue technologique, nous
avons établi des courbes de séchage qui nous ont permis de tirer les conclu-
sions suivantes.

Lors des études des températures de séchage, nous avons choisi un
programme de température de l'air pour maintenir le taux d'évaporation constant.
Si on examine les courbes d'humidité des trois essais de séchage effectués, on
constate non seulement une reproductibilité mais aussi une relation entre la
courbe de l'humidité et la courbe de la température de l'air sortant. L'humidi-
té non liée est éliminée entièrement avec l'air entrant à 50°C et toute l'éner-
gie fournie est utilisée puisque la température de l'air sortant n'excède pas
la température ambiante. Le fait d'augmenter la température de l'air entrant
pour éliminer les trois premières molécules d'eau entraîne une hausse de la
température de l'air sortant. Nous avons donc cherché à établir une relation,
par la méthode graphique, entre l'humidité du produit et la température de
l'air sortant et de l'utiliser en pratique pour éviter de faire de nombreuses
mesures d'humidité lors du séchage du produit.

Tableau 15. Essai de séchage II.

air ambiant : 22°C. h.r. 45 %.

Durée de séchage	Température de l'air entrant	Température de l'air sortant	Débit de l'air	Poids du produit	Humidité calculée % H ₂ O d.b.
début de l'opération	-	-	-	8292 g	65,83 %
15 min	50°C + 2°C	22°C	300 m ³ /h	7600 g	52,00 %
30 min	50°C + 2°C	22°C	300 m ³ /h	6900 g	38,00 %
45 min	50°C + 2°C	24,5°C	300 m ³ /h	6350 g	27,00 %
60 min	80°C + 2°C	36,5°C	250 m ³ /h	5900 g	18,00 %
75 min	80°C + 2°C	42°C	250 m ³ /h	5400 g	8,00 %
90 min	100°C + 3°C	52°C	200 m ³ /h	5280 g	5,60 %
105 min	100°C + 3°C	60°C	200 m ³ /h	5190 g	3,80 %

Tableau 16. Essai de séchage III.

air ambiant : 23°C. h.r. 38 %.

Durée de séchage	Température de l'air entrant	Température de l'air sortant	Débit de l'air	Poids du produit	Humidité calculée % H ₂ O d.b.
début de l'opération	-	-	-	8292 g	65,83 %
15 min	50°C + 2°C	22°C	300 m ³ /h	7500 g	50,00 %
30 min	50°C + 2°C	22°C	300 m ³ /h	6740 g	34,80 %
45 min	50°C + 2°C	23,5°C	300 m ³ /h	6270 g	25,40 %
60 min	80°C + 2°C	37°C	250 m ³ /h	5860 g	17,20 %
75 min	80°C + 2°C	43°C	250 m ³ /h	5360 g	7,20 %
90 min	100°C + 3°C	55°C	200 m ³ /h	5260 g	5,20 %
105 min	100°C + 3°C	60,5°C	200 m ³ /h	5180 g	3,60 %

Figure 15

Séchage dans le lit fluidisé II

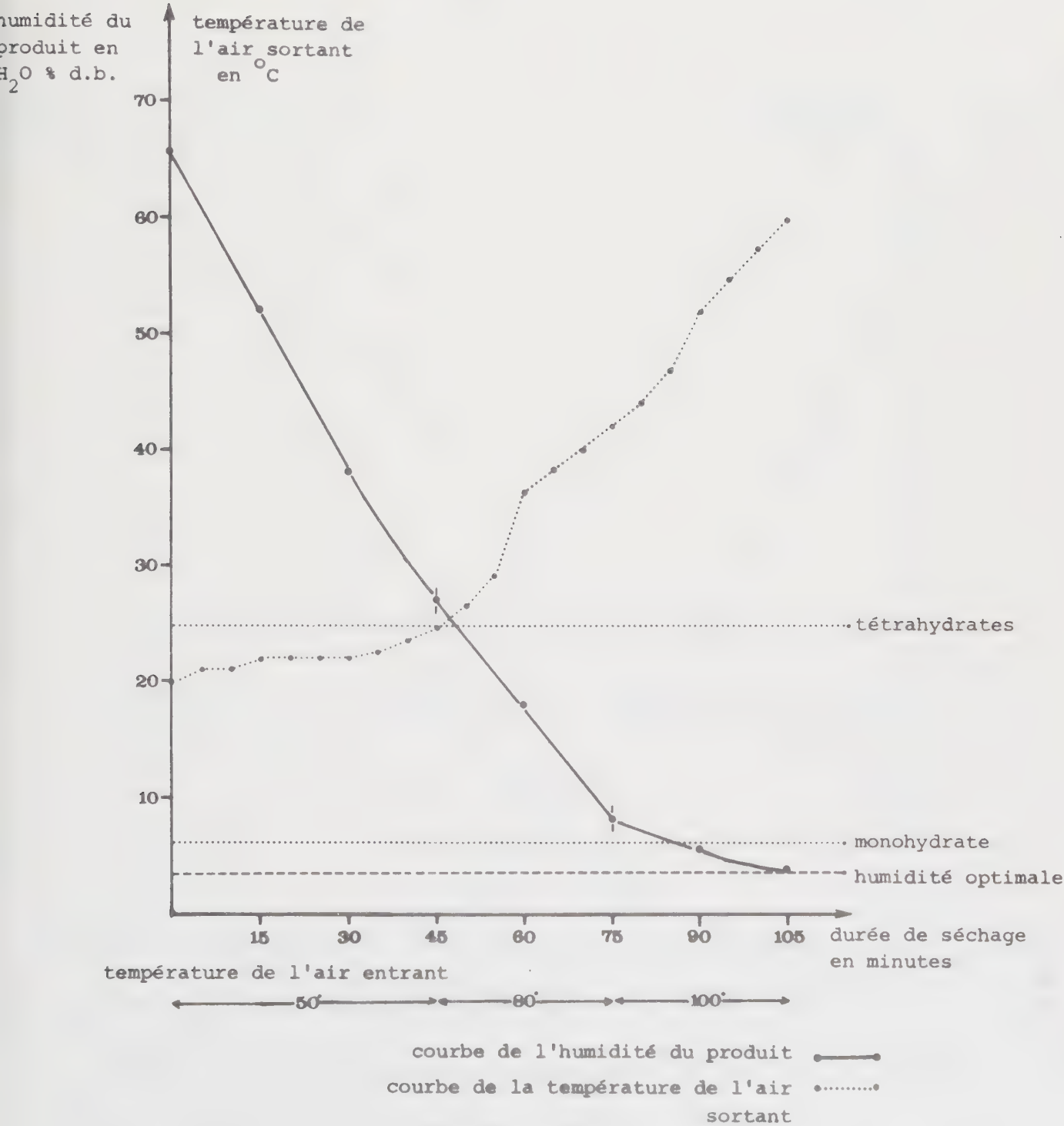


Figure 16

Séchage dans le lit fluidisé III

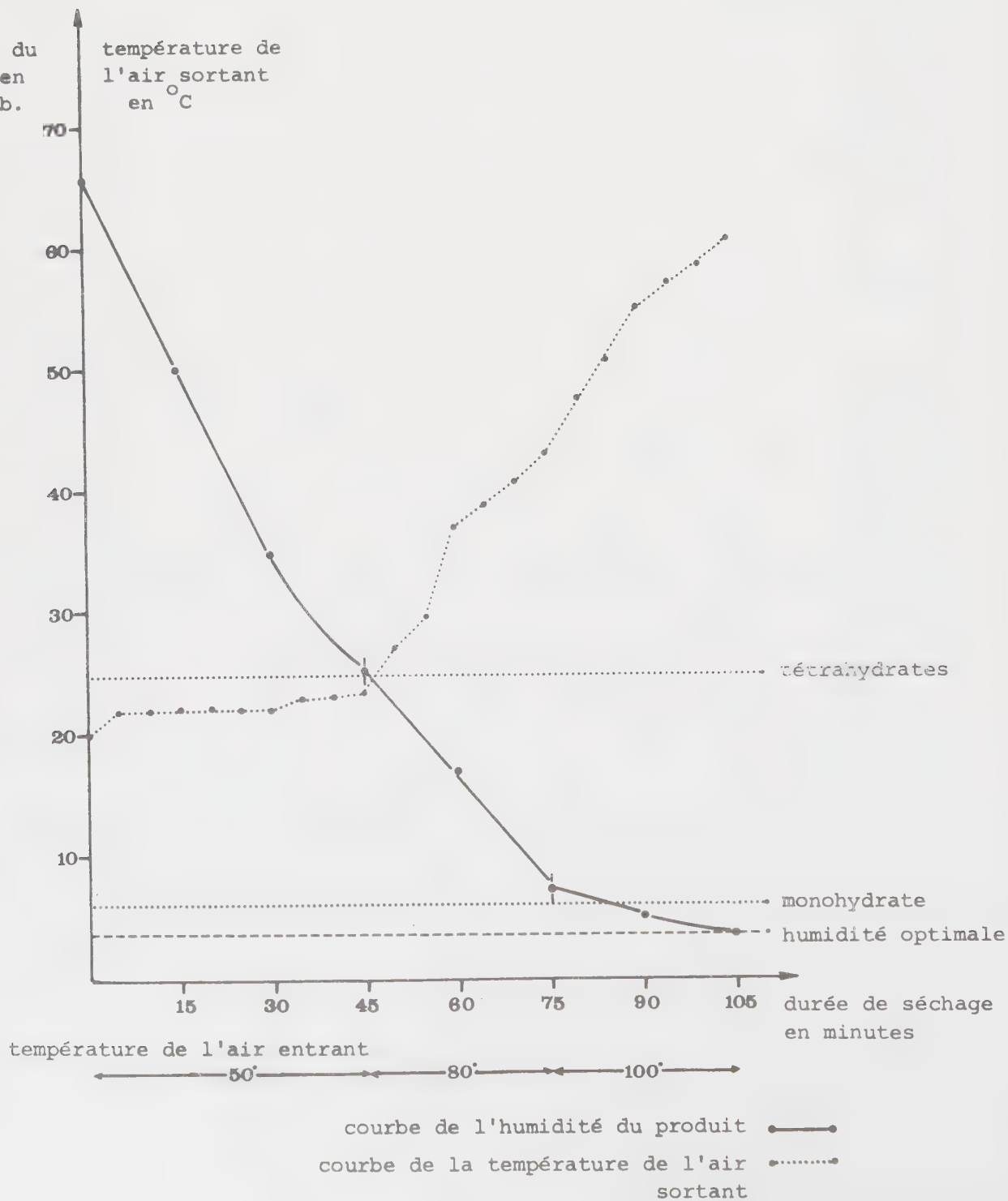
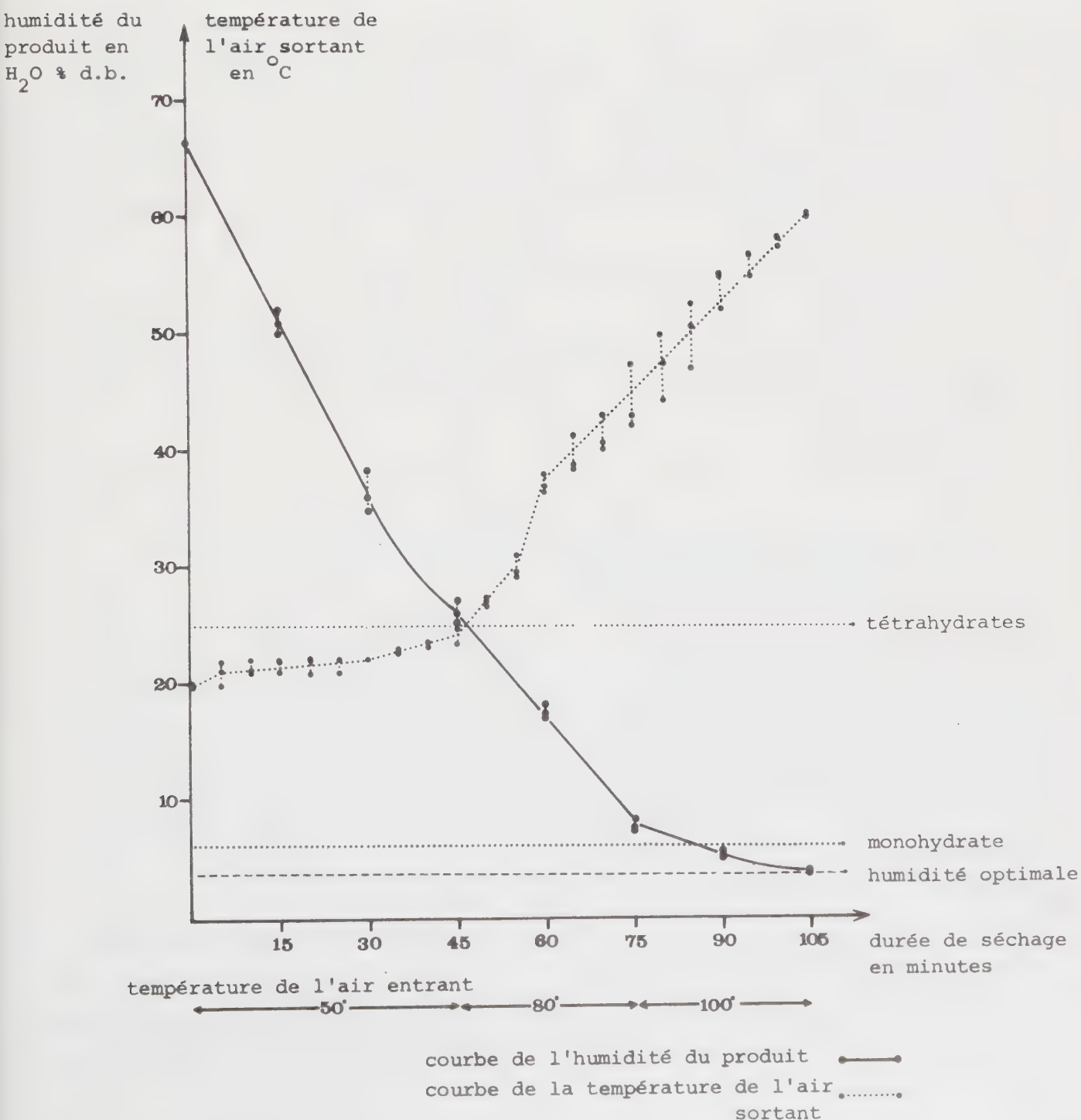


Figure 17

Estimation de l'humidité du produit
au cours du séchage



Estimation de l'humidité par la méthode graphique.

Nous avons reporté les courbes de l'humidité et de la température de l'air sortant des trois essais de séchage sur le même graphique (voir figure 17). L'étude de ce graphique nous a permis de faire les remarques suivantes.

Dès que la température de l'air sortant commence à augmenter, on peut être sûr d'approcher de la fin de l'évaporation de l'humidité libre du (+)-cyanidanol-3. Une température de l'air sortant de 25°C indique le début d'évaporation de l'humidité liée. A partir de ce point, on remarque une variation de la température de l'air sortant qui augmente, puis diminue d'intensité. Une température de l'air sortant de 60°C signifie que l'humidité optimale du (+)-cyanidanol-3 a été atteinte.

Avec cette méthode graphique d'estimation, on peut éviter d'interrompre le séchage, même pour une courte durée, pour contrôler l'humidité du produit par pesée.

II.3.2.5.- Caractéristiques physiques et chimiques du (+)-cyanidanol-3 séché dans le lit fluidisé.

Avant de déterminer les caractéristiques physiques et chimiques de notre produit, il convient de considérer le problème de l'échantillonnage (51). Puisque au cours de nos analyses nous avons utilisé des quantités variant entre quelques centaines de milligramme et 50 grammes, il était nécessaire de s'assurer que l'échantillon prélevé représentait avec le moins d'erreur possible la totalité de la charge en question.

Les échantillons sont prélevés pour estimer certaines caractéristiques d'une population tout en limitant les travaux analytiques. La valeur de l'estimation dépend dans une très large mesure de la technique d'échantillonnage adoptée. Avant d'effectuer un échantillonnage, les éléments suivants doivent

être prévus :

- la taille des échantillons
- la technique de prélèvement
- le nombre d'échantillons

Technique de l'échantillonnage.

La technique de l'échantillonnage dépend de l'objectif de l'investigation. Puisque nous voulions mesurer les caractéristiques physiques et chimiques du produit sur l'échantillon et inférer ces estimations sur la totalité de la population, il était indispensable d'utiliser une technique d'échantillonnage qui nous permette d'obtenir un échantillon moyen.

Voyons maintenant les diverses techniques d'échantillonnage en tenant compte du fait qu'elles peuvent être faussées par l'opérateur d'une part, et à cause de la conception de la technique d'autre part.

- 1 - *Scoop sampling*. Prise d'échantillon avec une pelle.

- 2 - *Coning and quartering*. Diviser la totalité de la charge d'une façon égale et prélever une fraction de chaque part.

- 3 - *Table samples* (plateforme d'échantillonnage). Faire passer le produit sur une plateforme inclinée ayant des chicanes et des trous qui permettent la division du produit.

- 4 - *Chute splitter*. Diviser le produit s'écoulant d'une trémie. La façon de charger la trémie peut influencer les résultats.

- 5 - *Spinning riffler*. Le produit s'écoulant d'une trémie est divisé à l'aide d'un récipient compartimenté en rotation.

Il existe encore bien d'autres appareillages automatisés permettant de préparer des échantillons moyens.

Une comparaison de ces moyens d'échantillonnage a été effectuée à l'aide d'un mélange de sable fin et grossier (57). Les coefficients de

variation obtenus sont les suivants :

méthode - 1 -	$s/\bar{x} \%$	6,81
méthode - 2 -	"	5,14
méthode - 3 -	"	2,09
méthode - 4 -	"	1,01
méthode - 5 -	"	0,125

En conclusion, il est préférable de prélever l'échantillon en plusieurs fois, en petites quantités, lorsque les particules se trouvent en mouvement, et plus particulièrement lorsqu'elles s'écoulent.

Quantité d'échantillon à prélever.

Lorsqu'il s'agit d'analyser des charges très importantes, le problème devient considérable. Il faut à ce moment-là procéder au prélèvement d'un grand échantillon et le diviser pour obtenir un échantillon moyen représentant avec le moins d'erreur possible la charge entière. Pour ces deux opérations consécutives, il est nécessaire de procéder lorsque les particules sont en mouvement.

L'échantillonnage du (+)-cyanidanol-3.

Poids d'une charge	~ 5000 g
Quantité d'échantillon pour les analyses	~ 250 g

Il s'agissait donc de prendre une quantité d'échantillon correspondant à 5 % du poids de la charge.

Le (+)-cyanidanol-3 séché dans le lit fluidisé ne s'écoulait pas librement et se chargeait rapidement d'électricité statique. Ne disposant pas d'un appareil rendant possible l'échantillonnage dans ces conditions, nous avons :

- divisé la charge en 5 portions de 1 kg,
- prélevé de chaque portion environ 50 g d'échantillon,

- mis ces 5 échantillons de 50 g dans un poudrier et brassé avec une spatule pour homogénéiser dans la mesure du possible.

Si nous considérons les coefficients de variation obtenus lors des analyses, nous pouvons estimer que cette façon d'effectuer l'échantillonnage n'a laissé place qu'à une faible marge d'erreur.

II.3.2.5.1.- Contrôles du point de fusion.

Appareillage : platine chauffante et réglage automatique pour augmentation linéaire de la température par rapport au temps.

Les mesures que nous avons prises sur plusieurs échantillons de chaque produit avec différents programmes de température (10°C, 5°C, 1°C par minute) n'ont pas permis d'obtenir des résultats reproductibles.

On trouve dans la littérature l'indication des points de fusion suivants (11) :

(+)-cyanidanol-3 tétrahydrates	93 - 95°C
(+)-cyanidanol-3 anhydre	174 - 175°C

Les valeurs maximums que nous avons obtenues n'excédaient pas 110°C. Nous avons attribué ce fait à la présence de l'humidité optimale de 3,50 % H₂O d.b. Comme il n'est pas possible d'obtenir des produits avec une humidité finale identique, ce paramètre ne pouvait nous aider à juger de la conformité du produit.

II.3.2.5.2.- Contrôles d'activité optique.

Polarimètre : *Schmidt Haensch - Berlin*
longueur de la cuve utilisée : 2 dm
source : raie de sodium 589 nm

Mode opératoire :

Solvant : acétone + eau distillée 1:1
Concentration : 9 % poids/volume (tenir compte du taux d'humidité)

Le polarimètre a été mis a zéro avec le mélange de solvants.

Nous avons effectué 3 mesures sur 2 solutions préparées avec les produits provenant de chaque essai de séchage.

Formule servant à calculer l'activité optique :

$$\pm \text{activité optique} = \frac{\pm [\alpha] \cdot 100}{Q \cdot \text{dm}}$$

$\pm [\alpha]_{589}$ = mesure effectuée sur polarimètre
Q = quantité corrigée de la substance en %
dm = longueur de la cuve en dm

Toutes nos mesures ont donné une activité optique dextrogyre.

Tableau 17. Résultats des contrôles d'activité optique.

Prise d'échan- tillon	Humidité moyenne du produit % H ₂ O d.b.	Correction du poids par humidité (Q)	Mesure de la solution [α] ₅₈₉	Activité optique		
				calculée	$\bar{x}$	s/ $\bar{x}$ %
Séchage I						
9,000 g	3,66 %	8,6822 g	+ 2,581	+ 14,86	+ 14,83	0,16 %
			+ 2,572	+ 14,81		
			+ 2,575	+ 14,83		
Séchage II						
9,000 g	3,71 %	8,6780 g	+ 2,565	+ 14,78	+ 14,79	0,14 %
			+ 2,572	+ 14,82		
			+ 2,567	+ 14,79		
Séchage III						
9,000 g	3,70 %	8,6788 g	+ 2,555	+ 14,72	+ 14,72	0,17 %
			+ 2,550	+ 14,69		
			+ 2,558	+ 14,74		

Analyse de variance :

$$F_{\text{calculé}} = 19,1395 > F_{0,05} (2;6) = 5,143$$

Il y a une différence significative.

Les activités optiques de ces trois produits sont très proches mais statistiquement différentes. Ce fait peut provenir de la multiplication par 100 des valeurs $[\alpha]$ qui sont en partie estimées (3ème décimale).

II.3.2.5.3.- Contrôles du produit par CCM.

Pour vérifier l'absence de produit dégradé ayant pu se former lors de l'opération de séchage, nous avons recouru à la technique de chromatographie sur couche mince.

Réactif et matériel.

- méthanol : qualité pour analyses Merck
- solution témoin : solution fraîchement préparée de (+)-cyanidanol-3 purifié : 1 % (en tenant compte de son humidité de 1,3 % H_2O d.b.) dans du méthanol
- éluant : dioxane + eau 1:10
- révélateurs : solution (a) - Na_2CO_3 à 10 %
solution (b) - *Echtblausalz B* (Merck 3191) à 0,5 %
- plaque de cellulose : CCM CEL 300-25, Macheret-Nagel MN300, épaisseur de couche : 0,25 mm
- une pipette à capillaire de 5 μl
- une cuve d'élution en verre

Mode opératoire.

Nous avons : - introduit 104 mg (quantité corrigée à cause de l'humidité) de (+)-cyanidanol-3 dans un ballon jaugé de 10 ml et dissout la substance avec du méthanol p.a.

- déposé 5 µl de la solution témoin et des 3 solutions à examiner sur la plaque de cellulose,
- placé la plaque dans la cuve d'élution et l'y avons laissée jusqu'à ce que le liquide monte d'environ 20 cm, c'est-à-dire pendant 90 minutes,
- retiré la plaque de la cuve et l'avons laissé sécher,
- d'abord nébulisé la solution (a), avons séché la plaque, puis nébulisé la solution (b) pour révéler les spots qui apparaissent en brun violet.

Tableau 18. Résultats.

	Distances		Calcul de Rf. $\frac{A}{D}$
	Point de départ - spot en cm (A)	Point de départ - ligne de front cm (D)	
Témoin 1	9,5 cm	14,4 cm	0,65
Témoin 2	8,6 cm	13,6 cm	0,63
Séchage I	9,4 cm	14,4 cm	0,65
Séchage II	9,3 cm	14,4 cm	0,64
Séchage III	9,2 cm	14,4 cm	0,63

Un seul spot, les Rf très similaires à celui du témoin, l'absence de traînées et d'autres taches sont autant d'éléments qui nous permettent de dire que le séchage par ce procédé n'a pas dégradé le produit.

II.3.2.5.4.- Humidité du produit séché.

Appareillage : Titrimètre *Karl-Fischer* de *Metrohm*, modèle *E.408A*.

Principe de la méthode *Karl-Fischer* (49)(50).

Le dosage d'eau selon *Karl-Fischer* se fait à l'aide d'un réactif composé d'iode, d'anhydride sulfureux, de méthanol et de pyridine. Le (+)-cya-

nidanol-3 étant soluble dans le méthanol, l'humidité passe dans la solution. En présence d'eau, l'anhydride sulfureux est oxydé par l'iode et transformé d'abord en anhydride sulfurique puis en acide sulfurique.



L'acide sulfurique et l'acide iodhydrique ainsi formés réagissent avec la pyridine. Le point final de la réaction appelé *dead stop* est atteint lorsque l'eau est complètement transformée par la réaction. Un petit excès de réactif *Karl-Fischer* amène de l'iode libre qui dépolarise les électrodes de platine. On mesure cette dépolarisation en appliquant un courant continu et constant à ces deux électrodes en platine plongées dans le milieu du dosage.

Calibrage du milliampèremètre (indicateur de la fin du dosage).

Après avoir introduit environ 20 ml de méthanol dans le becher de dosage, nous avons neutralisé l'eau du méthanol et ajouté un excédent de RKF. La solution ainsi dépolarisée nous a permis de régler le milliampèremètre de manière qu'un courant de 35 milliampères circule à travers les électrodes. Nous avons polarisé les électrodes avec un excès d'eau distillée et l'aiguille du milliampèremètre indiquait une valeur très proche de zéro.

Détermination du titre du réactif de *Karl-Fischer*.

La stabilité du RKF étant très limitée, il est indiqué de vérifier souvent son titre. Nous avons effectué cette vérification chaque jour.

Le titre du RKF peut être déterminé de plusieurs manières. Pour nos travaux, nous l'avons déterminé à l'aide d'une substance solide contenant de l'eau de cristallisation. Nous avons choisi le tartrate de sodium $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6\text{Na}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, contenant 15,66 % d'eau.

Tableau 19. Détermination du titre de RKF.

Quantité de tartrate de Na à 15,66 % H ₂ O w.b.	Quantité calculée de H ₂ O	Quantité de RKF	Facteur RKF mg H ₂ O/ml RKF
525 mg	82,21 mg	17,12 ml	4,80
526 mg	82,37 mg	17,32 ml	4,75
519 mg	81,27 mg	17,02 ml	4,77
534 mg	83,62 mg	17,48 ml	4,78
547 mg	85,66 mg	17,90 ml	4,78
531 mg	83,15 mg	17,36 ml	4,79
528 mg	82,68 mg	17,23 ml	4,80
554 mg	86,75 mg	18,19 ml	4,77
509 mg	79,71 mg	16,78 ml	4,75
518 mg	81,12 mg	16,99 ml	4,77

$\bar{x} = 4,776$ $s = 0,017748$ $n = 10$ $s/\bar{x} = 0,37 \%$ écart $\pm 0,005$
pour P.0,05

Le coefficient de variation indique une variabilité que nous pouvons comparer aux variations obtenues lors des déterminations d'humidité de nos produits.

Remarque.

Le (+)-cyanidanol-3 étant soluble dans le méthanol, nous n'avons effectué, lors des déterminations d'humidité en série, que deux dosages successifs avec le même solvant de support, cela afin d'économiser ce dernier et de gagner du temps. En faisant davantage de dosages successifs, nous avons remarqué qu'à partir du 3ème, le point de dépolarisation des électrodes baisse d'intensité proportionnellement à l'accroissement du volume, ce qui diminue la précision des résultats.

Tableau 20. Humidité des produits provenant des 3 essais de séchage.

Prise d'échan- tillon	RKF	Facteur RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$	$s/\bar{x}$ %
<u>Séchage I</u>						
324 mg	2,27 ml	5,14	11,66 mg	3,73 %		
318 mg	2,16 ml	"	11,10 mg	3,61 %		
321 mg	2,19 ml	"	11,25 mg	3,63 %		
342 mg	2,36 ml	"	12,13 mg	3,67 %	3,66	1,44 %
<u>Séchage II</u>						
348 mg	2,42 ml	5,14	12,44 mg	3,70 %		
352 mg	2,40 ml	"	12,34 mg	3,63 %		
350 mg	2,48 ml	"	12,74 mg	3,77 %		
347 mg	2,45 ml	"	12,59 mg	3,76 %	3,71	1,73 %
<u>Séchage III</u>						
245 mg	1,69 ml	5,14	8,61 mg	3,64 %		
258 mg	1,78 ml	"	9,07 mg	3,65 %		
232 mg	1,66 ml	"	8,46 mg	3,78 %		
260 mg	1,85 ml	"	8,43 mg	3,76 %	3,70	1,96 %

Analyse de variance :

$$F_{\text{calculé}} = 0,8719 < F_{0,05} (2;9) = 4,103$$

Il n'y a pas de différence significative entre les humidités des produits provenant des 3 essais de séchage.

La façon dont nous avons conduit le procédé de séchage semble être très satisfaisante puisque nous avons obtenu une reproductibilité entre les 3 essais et que nous avons atteint une humidité très proche de l'humidité optimale.

II.3.2.5.5.- Densité du produit.

La densité du produit joue un rôle important dans les opérations de compression et d'encapsulation, puisque toutes les machines à comprimer et à encapsuler fonctionnent de la façon suivante :

- un dispositif volumétrique effectue le dosage du produit par unité,
- un système de compression réduit le volume de l'unité dosée.

La mesure de la densité des produits solides, comme celle de la densité des produits liquides ou des gaz, se fait à l'aide de pycnomètres. Il existe plusieurs types de pycnomètres de conceptions différentes (29).

- Le pycnomètre comparatif à gaz de *Beckman* mesure la densité réelle. L'emploi de gaz sous pression pénétrant dans tous les pores communiquant avec la surface des particules permet de mesurer le vrai volume. De cette manière, on peut calculer la densité réelle en connaissant le poids du produit.

- Le pycnomètre à mercure de *Higuchi* mesure la densité apparente. Le mercure sous pression ambiante pénètre dans les pores du produit ayant un diamètre supérieur à 15 μ .

- Un cylindre gradué permet de déterminer par une manipulation très simple la densité de décharge du produit.

On peut tirer les informations suivantes du calcul de ces trois types de densité.

La densité de décharge indique le volume initial du produit à doser. A l'aide de la densité réelle et de la densité de décharge, on peut calculer le volume d'air total contenu dans le produit. Ce qu'on appelle la réduction du volume lors de la compression est en fait la réduction partielle du volume d'air contenu dans la poudre. Il est naturellement impossible d'éliminer complètement cet air puisqu'il se trouve en partie dans les pores des particules. La densité réelle et la densité apparente permettent de calculer le volume d'air contenu dans les pores dont le diamètre est inférieur à 15 μ .

Nous verrons dans la partie galénique que nous avons fait une distinction entre la quantité d'air libre et la quantité d'air se trouvant dans les pores. La compression des produits provoque donc un dégazage limité. Si un produit contient trop d'air, on observe un type de décalottage des comprimés dû au dégazage.

Voyons maintenant la détermination des paramètres de densité, de volume d'air libre et de porosité.

Détermination de la densité réelle (true density) (29)(30).

Appareillage : Beckman air comparison pycnometer, modèle 930

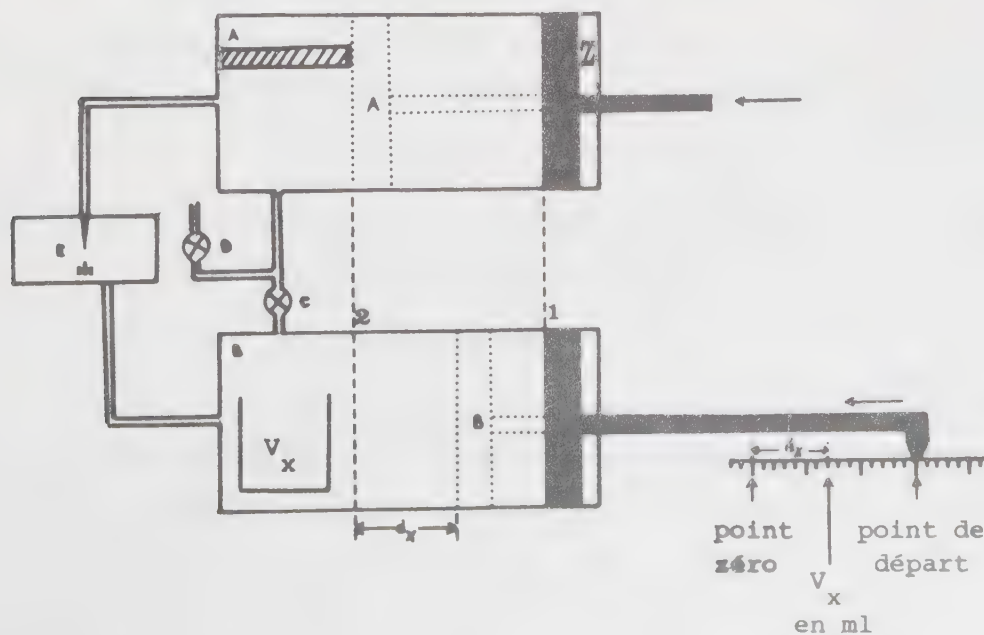
Principe de la méthode

Le principe du pycnomètre Beckman repose sur la loi des gaz de Boyle-Mariotte : le produit de la pression et du volume reste constant pour un gaz comprimé d'une façon isothermique. $p \cdot V = \text{constant}$. Le volume réel des poudres, granulés et comprimés peut être mesuré avec cet appareil.

Description de l'appareil

Le pycnomètre se compose de deux cylindres et de deux pistons.

Figure 18



Lorsque, après la fermeture de la conduite d'arrivée, le piston A est déplacé d'une distance connue dans le cylindre A, le piston B doit se déplacer de la même distance dans le cylindre B pour qu'il y ait la même pression de gaz dans les deux cylindres. Si on effectue cette opération après avoir placé l'échantillon à examiner dans le cylindre B, on constate une différence entre la pression dans le cylindre A et celle dans le cylindre B. Une égalisation de pression entre les deux cylindres peut être obtenue en reculant le piston B d'une longueur d_x (voir figure 18). Etant donné que $p \cdot V = \text{constant}$, ce déplacement est proportionnel au volume réel de l'échantillon. Le segment du cylindre entre 2 et 1 est étalonné en ml et un lecteur digital permet de lire directement le volume réel.

En présence de substances sensibles à l'air, il est possible de travailler avec de l'hélium.

Préparation du pycnomètre

Mise à zéro de l'appareil -

La position du point zéro doit être contrôlée périodiquement. Avant chaque série de mesures, nous avons effectué ce contrôle de la façon suivante :

- Tourner la manette correspondant au piston A dans le sens contraire des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'il soit arrêté.
- Tourner la manette correspondant au piston B également dans le sens contraire des aiguilles d'une montre jusqu'au chiffre 1070 sur le lecteur digital (selon données du constructeur).
- Mettre le récipient de l'échantillon parfaitement vide et propre en place et le fixer avec le levier prévu à cet effet.
- Fermer le robinet d'accouplement (C) et le robinet de purge (D).
- Tourner les 2 manettes dans le sens des aiguilles d'une montre : la manette correspondant au piston B est arrêtée par la pièce de stop; la manette correspondant au piston A est tournée jusqu'à ce que l'aiguille

de l'indicateur différentiel de pression indique le point zéro. Les deux manettes doivent être tournées de telle manière que l'aiguille de l'indicateur différentiel de pression reste à l'intérieur de l'échelle.

- Attendre 10 secondes pendant lesquelles l'aiguille de l'indicateur de pression doit rester sur le point zéro. Si c'est le cas, mettre le robinet d'accouplement en position "ouvert". L'aiguille de l'indicateur ne bouge pas si la pression dans les 2 cylindres est égale.
- Lire le résultat sur le lecteur digital.

Il n'a pas été nécessaire de faire une correction sur les mesures suivantes puisque les 5 mesures effectuées n'ont pas montré une différence avec le zéro du lecteur digital.

Calibrage -

Le fabricant fournit 2 boules métalliques de volume connu :

- la boule de 1,5 inch a un volume de 28,96 ml, $\pm 0,015$ ml
- la boule de 1 inch a un volume de 8,58 ml, $\pm 0,015$ ml

Contrôles avec la boule de 1,5 inch : Après avoir introduit la boule dans le récipient à échantillon, nous avons procédé au calibrage comme décrit sous "mise à zéro" :

28,98 ml	
29,00 "	
28,98 "	
28,93 "	
28,92 "	$\bar{x} = 28,958$ ml
29,00 "	$s = 0,030838$ ml
28,94 "	
28,96 "	$s/\bar{x} = 0,10$ %
28,92 "	
28,95 "	

mesures effectuées à 22°C

Comme indiqué à la page précédente, nous avons calculé le volume de la boule à 10 reprises, et la moyenne de nos résultats est restée dans les limites fixées par le constructeur. Toutefois, pour vérifier si les différences enregistrées nécessitaient un réglage du point de départ, nous avons entrepris une

Vérification du point de départ -

La formule suivante est recommandée dans le dossier d'instructions de l'appareil. Elle sert à vérifier si le point de départ est valable ou s'il nécessite une correction.

$$\frac{N_c - N_s}{N_s} = 2 \left[\frac{V_c - V_i}{V_i} \right]$$

N_s = point de départ de l'appareil

N_c = point de départ correct à déterminer

V_c = volume de sphère indiqué par le fabricant

V_i = volume de sphère mesuré

L'erreur en pourcent du point de départ est double de celle de la lecture à cause de la conception de l'appareil. C'est pourquoi on multiplie le côté droit de l'équation par deux.

Ayant placé les valeurs correspondantes dans la formule, nous avons obtenu le résultat suivant :

$$\frac{N_c - 1070}{1070} = 2 \left[\frac{28,96 - 28,958}{28,958} \right] \quad N_c = 1070,147$$

Le point de départ déterminé ne différait pas de celui qui est indiqué par le constructeur.

Calcul de la densité réelle

La densité réelle est donnée par le rapport entre le poids et le volume de l'échantillon.

$$\rho_r = \frac{M}{V_r}$$

ρ_r = densité réelle

V_r = volume réel

M = poids

Détermination de la densité apparente (apparent density) (29).

Appareillage : pycnomètre à mercure selon Higuchi

Principe de la méthode

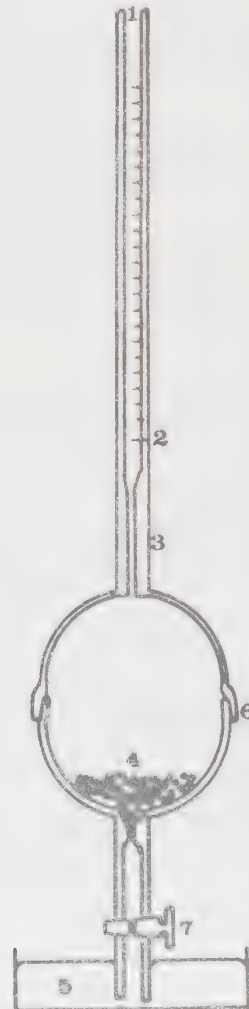
On détermine le refoulement d'un certain volume d'un liquide donné pour en déduire le volume apparent de l'échantillon. Le liquide employé ne doit pas dissoudre le produit. L'emploi du mercure a deux avantages : d'une part il ne dissout pas les substances hydrosolubles; d'autre part, à la pression ordinaire, il ne pénètre pas dans les pores d'un diamètre inférieur à 15 μ .

Description de l'appareil

Ce pycnomètre est constitué par deux parties emboîtables. L'introduction de l'échantillon est ainsi facilitée. La fermeture à rodage assure l'étanchéité du pycnomètre lorsque les deux parties sont emboîtées.

Figure 19

1. Raccord à la pompe à vide
2. Jauge de volume
3. Capillaire
4. Echantillon à mesurer
5. Mercure
6. Fermeture à rodage
7. Robinet



Préparation de l'appareil

Etalonnage du pycnomètre -

Tare (t) : Nous avons pesé l'appareil plusieurs fois de suite, chaque fois en vérifiant le zéro de la balance.

La tare du pycnomètre est de 87,80 g t

Volume du pycnomètre (V pycnomètre) : Après avoir rempli l'appareil avec de l'eau distillée (20°C) jusqu'à la jauge, nous l'avons pesé. Voici les résultats des 5 déterminations :

112,27 g	- t	=	24,47 ml
112,28 g	- t	=	24,49 ml
112,28 g	- t	=	24,48 ml
112,27 g	- t	=	24,48 ml
112,28 g	- t	=	24,50 ml

Le volume du pycnomètre est $\bar{x} = 24,48 \text{ ml}$ V_{pyn}

Fonctionnement -

1. Mettre une quantité exactement pesée d'échantillon dans le pycnomètre et peser le tout ($G_1 + t$)
2. Aspirer le mercure sous vide jusqu'au-dessus de la jauge. Fermer le robinet. Rétablir la pression normale et vider le mercure jusqu'à la jauge.
3. Peser le pycnomètre ($G_2 + t$)

Calcul de la densité apparente

Calculer le poids du mercure ($G_3 = G_2 - G_1$). Connaissant sa densité $\rho_{\text{Hg}} = 13,5939$ (20°C), on peut calculer le volume apparent de l'échantillon introduit dans le pycnomètre de la façon suivante :

$$\frac{G_3}{\rho_{\text{Hg}}} = V_{\text{Hg}}$$

$$V_{\text{pyn}} - V_{\text{Hg}} = \text{volume apparent de l'échantillon}$$

La densité apparente de l'échantillon est donnée par la formule suivante :

$$\rho_a = \frac{G_1}{V_a}$$

ρ_a = densité apparente

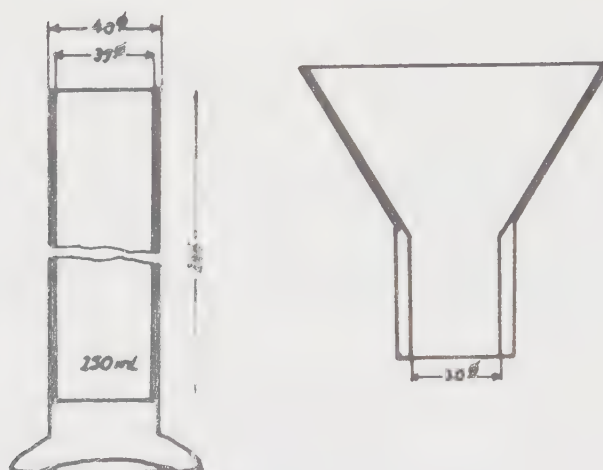
V_a = volume apparent

G_1 = poids

Détermination de la densité de décharge (29).

Appareillage : - un cylindre de 250 ml gradué tous les 2 ml
 - un entonnoir

Figure 20



Principe de la méthode

La densité de décharge d'une poudre est égale au rapport de la masse (en g) et du volume (en ml).

Fonctionnement

1. Tarer le cylindre gradué (t)
2. Verser librement et régulièrement l'échantillon moyen homogénéisé de l'entonnoir dans le cylindre jusqu'à environ 200 ml (égaliser la surface de la poudre avec une spatule sans exercer de pression et ajuster à 200 ml) (V_d)
3. Peser le cylindre gradué ainsi rempli ($G + t$).

Calcul de la densité de décharge

$$\rho_d = \frac{G}{V_d}$$

ρ_d = densité de décharge

V_d = volume de décharge

G = poids

Calcul du volume d'air total

Ce calcul s'effectue de la façon suivante :

$$V_d = V_r + V_\varepsilon \quad (1)$$

V_d = volume de décharge

V_r = volume réel

V_ε = volume d'air total

La quantité d'air totale est le rapport :

$$\varepsilon = \frac{V_\varepsilon}{V_d} \quad (2)$$

En mettant la valeur (1) dans (2), on obtient :

$$\begin{aligned} V_\varepsilon &= V_d - V_r \\ \varepsilon &= \frac{V_d - V_r}{V_d} = 1 - \frac{V_r}{V_d} \end{aligned} \quad (3)$$

Puisque V_r est toujours $\leq$ que V_d , la valeur de ε se trouve entre 0 et 1.

Etant donné que $\frac{V_r}{V_d} = \frac{\rho_d}{\rho_r}$, la formule peut aussi être écrite

de la façon suivante :

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_d}{\rho_r} \quad (4)$$

Calcul du volume d'air contenu dans les pores d'un diamètre inférieur à 15 μ

En remplaçant ρ_d par ρ_a dans la formule (4), on obtient :

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_r}$$

Cette formule est obtenue de la même manière que la formule d'air total dans le paragraphe précédent.

Comme indiqué, nous avons établi, avec les 3 types de pycnomètres décrits, un système destiné à calculer la quantité d'air totale et la quantité d'air contenue dans les pores d'un diamètre inférieur à 15 μ . Pour tester la précision de ce système, nous avons effectué le travail suivant :

Calibrage du système composé des 3 pycnomètres

Nous avons pris des billes de verre de 2 mm de diamètre. L'examen microscopique de ces billes de verre a permis de vérifier que leur surface était exempte de pores. Pour démontrer l'absence de pores, nous avons mesuré les billes avec les 3 pycnomètres.

Détermination de la densité réelle des billes de verre

Appareillage : *Beckman air comparison pycnometer*, modèle 930

Nous avons introduit environ 10 g de billes de verre pesées exactement dans le pycnomètre et répété les mesures 10 fois de suite. Les résultats figurent à la page suivante (tableau 21).

Détermination de la densité apparente des billes de verre

Appareillage : pycnomètre à mercure selon *Higuchi*

Nous avons introduit 1,100 g de billes de verre dans le pycnomètre et effectué la mesure 10 fois de suite en suivant le mode opératoire décrit précédemment (voir les résultats dans le tableau 22).

Tableau 21. Densité réelle des billes de verre.

Volume mesuré	Densité réelle calculée $\rho_r = \frac{M}{V_r}$	
3,85 ml	2,597 g/ml	
3,86 "	2,591 "	
3,84 "	2,601 "	
3,81 "	2,625 "	$\bar{\rho}_r = 2,607 \text{ g/ml}$
3,83 "	2,611 "	$s = 0,00984$
3,84 "	2,604 "	$s/\bar{\rho} = 0,37 \%$
3,84 "	2,604 "	
3,83 "	2,611 "	
3,83 "	2,611 "	
3,82 "	2,618 "	

Tableau 22. Densité apparente des billes de verre.

t*	A (G1 + t)	B (G2 + t)	G3 (B - A)	V_{Hg} (G3 : ρ_{Hg})	V_a billes de verre ($V_{pycn} - V_{Hg}$)	ρ_a des billes
g	g	g	g	ml	ml	g/ml
88,14	89,24	416,32	327,08	24,0608	0,4192	2,624
"	"	416,27	327,03	24,0571	0,4229	2,601
"	"	416,22	326,98	24,0534	0,4266	2,579
"	"	416,23	326,99	24,0542	0,4258	2,583
"	"	416,28	327,04	24,0578	0,4222	2,605
"	"	416,24	327,00	24,0549	0,4251	2,587
"	"	416,30	327,06	24,0593	0,4207	2,614
"	"	416,22	326,98	24,0534	0,4266	2,579
"	"	416,27	327,03	24,0571	0,4229	2,601
"	"	416,26	327,02	24,0564	0,4236	2,596

* la tare a été déterminée après le graissage du rodage avec du silicone pour assurer l'étanchéité de l'appareil.

$\bar{\rho}_a = 2,597 \text{ g/ml}$ $s = 0,001512$ $s/\bar{\rho}_a = 0,58 \%$

Détermination de la densité de décharge des billes de verre

Appareillage : - cylindre gradué de 250 ml
- un entonnoir à poudre

Nous avons introduit 100 ml de billes de verre dans le cylindre et les avons pesées.

Tableau 23.

V_d^*	G	ρ_d
100 ml	162,67 g	1,6267 g/ml
100 ml	158,96 g	1,5896 g/ml

$$\bar{\rho}_d = 1,609 \text{ g/ml}$$

* le diamètre des billes ne permet que la lecture très approximative du volume.

Calcul du volume d'air total des billes de verre

$$\epsilon = 1 - \frac{\bar{\rho}_d}{\bar{\rho}_r}$$

$$\bar{\rho}_d = 1,609 \text{ g/ml}$$

$$\bar{\rho}_r = 2,607 \text{ g/ml}$$

$$\epsilon = 1 - \frac{1,609}{2,607} = 0,38$$

38 % du volume des billes de verre est occupé par l'air.

Pour vérifier l'absence des pores à la surface des billes et pour démontrer ainsi la précision de notre système, nous avons fait le calcul suivant :

$$\epsilon = 1 - \frac{\bar{\rho}_a}{\bar{\rho}_r}$$

$$\bar{\rho}_a = 2,597 \text{ g/ml}$$

$$\bar{\rho}_r = 2,607 \text{ g/ml}$$

$$\epsilon = 1 - \frac{2,597}{2,607} = 0,0038$$

L'absence des pores à la surface des billes de verre est ainsi démontrée. La valeur de 0,38 % provient des erreurs de pesée ou de lecture.

(+)-cyanidanol-3 séché dans le lit fluidisé - détermination de la densité et de la quantité d'air.

Densité réelle

Détermination effectuée selon la méthode précédemment citée.

(+ 0,005 ml) à soustraire des lectures.

Prise d'échantillon : 10,000 g

Tableau 24.

Echan- tillon	Volume mesuré V_r	Volume mesuré après correction V_{rc}	Densité réelle calculée $\rho_r = \frac{M}{V_{rc}}$	$\bar{\rho}_r$	$s/\bar{\rho}_r$
	ml	ml	g/ml	g/ml	%
Séchage I					
1	6,74	6,735	1,485	1,480	0,31
2	6,78	6,775	1,476		
3	6,75	6,745	1,483		
4	6,74	6,735	1,476		
Séchage II					
1	6,75	6,745	1,483	1,481	0,40
2	6,79	6,785	1,474		
3	6,76	6,755	1,480		
4	6,73	6,725	1,487		
Séchage III					
1	6,72	6,715	1,489	1,483	0,38
2	6,74	6,735	1,485		
3	6,76	6,755	1,480		
4	6,78	6,775	1,476		

Analyse de variance :

$$F_{\text{calculé}} = 0,24 < F_{0,05} (2;9) = 4,103$$

Il n'y a pas de différence significative entre plusieurs groupes de mesures de densité réelle.

Densité apparente

Détermination effectuée selon la méthode précédemment citée.

Tableau 25.

Echan- tillon	t*	A (G1 + t)	B (G2 + t)	G3 (B - A)	V_{Hg} (G3 : ρ_{Hg})	V_a ($V_{pycn} - V_{Hg}$)	ρ_a	$\bar{\rho}_a$
	g	g	g	g	ml	ml	g/ml	g/ml
<u>Séchage I</u>								
1	88,13	89,13	400,03	310,90	22,8706	1,6094	0,6213	
2	88,15	89,15	399,85	310,70	22,8558	1,6242	0,6157	
3	88,15	89,15	399,14	309,99	22,8036	1,6767	0,5964	
4	88,14	89,14	400,30	311,16	22,8897	1,5903	0,6288	0,6156
<u>Séchage II</u>								
1	88,14	89,14	400,28	311,14	22,8882	1,5918	0,6282	
2	88,14	89,14	399,74	310,60	22,8485	1,6315	0,6129	
3	88,13	89,13	400,60	311,47	22,9125	1,5675	0,6380	
4	88,15	89,15	400,07	310,92	22,8720	1,6080	0,6219	0,6253
<u>Séchage III</u>								
1	88,14	89,14	400,17	311,03	22,8801	1,5999	0,6250	
2	88,13	89,13	400,41	311,28	22,8985	1,5815	0,6323	
3	88,13	89,13	399,98	310,85	22,8669	1,6131	0,6199	
4	88,15	89,15	400,39	311,24	22,8956	1,5844	0,6312	0,6271

* tare après graissage.

Analyse de variance :

$$F_{\text{calculé}} = 1,3783 < F_{0,05} (2;9) = 4,103$$

Il n'y a pas de différence significative entre plusieurs groupes de mesures de densité apparente.

Densité de décharge

Détermination effectuée selon la méthode précédemment citée.

Tableau 26.

Echan- tillon	V_d	G	ρ_d	$\bar{\rho}_d$	$s/\bar{\rho}_d$
	ml	g	g/ml	g/ml	%
<u>Séchage I</u>					
1	200	68,00	0,3400		
2	200	68,15	0,3407		
3	200	69,00	0,3450		
4	200	68,70	0,3435	0,3423	0,65
<u>Séchage II</u>					
1	200	70,60	0,3530		
2	200	71,60	0,3580		
3	200	72,00	0,3600		
4	200	70,00	0,3500	0,3552	1,29
<u>Séchage III</u>					
1	200	66,70	0,3335		
2	200	69,35	0,3467		
3	200	68,35	0,3417		
4	200	67,00	0,3350	0,3392	1,76

Analyse de variance :

$$F_{\text{calculé}} = 13,7619 > F_{0,05} (2;9) = 4,103$$

Il y a une différence significative entre plusieurs groupes de mesures de densité de décharge. Cela provient de la mesure du volume qui manque de précision. Nous avons cependant continué de mesurer la densité de décharge parce qu'elle nous donnait un ordre de grandeur pour évaluer le volume d'air contenu dans la poudre.

Calcul du volume d'air total et du volume d'air contenu dans les pores
de diamètre inférieur à 15 μ

Tableau 27.

$\bar{\rho}_d$	$\bar{\rho}_a$	$\bar{\rho}_r$	Volume d'air total $\epsilon = 1 - \frac{\rho_d}{\rho_r}$	Volume d'air contenu dans les pores (15 μ) $\epsilon = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_r}$
g/ml	g/ml	g/ml	%	%
<u>Séchage I</u>				
0,3423	0,6156	1,480	76,87	58,41
<u>Séchage II</u>				
0,3552	0,6253	1,481	76,02	57,78
<u>Séchage III</u>				
0,3392	0,6271	1,483	77,13	57,71

Conclusion.

Volume d'air total = Volume d'air entre + Volume d'air contenu
 les amas de parti- dans les pores des
 cules amas

~ 76 % = ~ 18 % + ~ 58 %

Les aiguilles du (+)-cyanidanol séché dans le lit fluidisé forment des amas poreux. Une grande quantité d'air se trouve dans les pores et une petite quantité entre les amas. Pour cette raison, le dégazage du produit lors de la compression présente des problèmes quasi-impossibles à résoudre.

II.3.2.5.6.- Analyse de taille, forme et distribution des particules.

Les techniques actuellement utilisées pour l'analyse de taille, forme et distribution des particules sont les suivantes (32) :

Procédés mécaniques

Dans les procédés mécaniques, les tamis sont utilisés pour effectuer un classement en poids des particules par calibrage en fonction de leur taille.

Tamis manuels

On utilise cette technique de calibrage manuel à sec ou dans un liquide si le produit à analyser se charge facilement d'électricité statique. Dans ce cas, il faut veiller à choisir un liquide qui ne dissolve pas le produit.

Tamis mécaniques

Un dispositif mécanique imprime un mouvement rotatoire ou des secousses, ou les deux à la fois, à une superposition de tamis ayant des ouvertures de mailles différentes. L'ordre des tamis est établi d'après leur ouverture de mailles : décroissante de haut en bas. Cette méthode ne convient pas pour les produits se chargeant d'électricité statique ou colmatant les tamis. Avec certaines substances, une usure très marquée peut se produire. Ainsi, les résultats changent suivant la durée de séparation des fractions.

Tamis à courant d'air

Le calibrage du produit se fait par aspiration. Un balayage pneumatique permet un décolmatage des tamis. La précision et la reproductibilité sont meilleures. Les mesures peuvent se faire jusqu'à un calibrage de 20 μ . L'inconvénient majeur est qu'il faut calibrer avec un tamis après l'autre.

Microtamis

Ce type de tamis est utilisé pour l'analyse de taille des particules ayant entre 10 et 50 μ de diamètre. Le décolmatage des tamis est effectué par ultrasons.

Procédés optiques.

Le classement des particules se fait optiquement par observation directe et comptage. L'inconvénient majeur est que les opérations sont fatigantes pour les yeux de l'opérateur car il faut répéter les mesures plusieurs fois pour traiter les résultats statistiquement.

Procédé Endter (Zeiss)

Cette méthode nécessite un agrandissement connu d'une microphoto de la substance à analyser. Avec l'appareil *Endter*, on peut déterminer le nombre des particules et les classer par ordre de grandeur à l'aide d'un diaphragme qui permet d'obtenir un cercle de superficie égale à celle de la projection des particules. Le contrôle est subjectif.

Procédé Fleming

Un miroir vibrant placé dans le tube oculaire d'un microscope permet d'obtenir une duplication de l'image. En variant l'intensité du courant, il est possible de rapprocher les deux images jusqu'à ce qu'elles soient tangentes. La distance entre les deux centres est alors égale au diamètre de la particule. Grâce à la graduation en μ du potentiomètre, on peut effectuer des mesures directes jusqu'à 2000 particules à l'heure, avec enregistrement des résultats.

Procédé micrométrique

Un microscope avec oculaire à échelle graduée, étalonnée d'avance, permet la mesure du diamètre des particules. Cette méthode est longue.

Procédé Millipore

Une caméra de télévision convertit l'image des particules dans un champ microscopique en un signal vidéo, qui est transmis à un ordinateur. L'analyse statistique de la taille et de la distribution des particules dans le champ microscopique se fait automatiquement. La préparation de l'échantillon pour le microscope nécessite beaucoup de soin et de propreté.

Procédé Royco

Ce procédé est basé sur la diffraction de la lumière. Lorsqu'un faisceau lumineux est envoyé à travers un liquide dans lequel les particules à mesurer sont en suspension, une partie de la lumière est diffractée en fonction de la quantité des particules en suspension. Le fonctionnement est en continu et le comptage des particules entre 0,5 et 50 μ se fait très rapidement. Cependant, la diffraction cause quelquefois des imprécisions.

Procédés électroniques

Procédé de Coulter Counter

Les particules à mesurer sont suspendues dans une solution d'électrolyte. Elles sont aspirées dans un tunnel au moyen d'une pompe de précision. Ce passage provoque une hausse de la résistance électrique mesurée entre 2 électrodes. La hauteur de l'impulsion dépend du volume de la particule. La partie électronique de l'appareil classe les particules suivant leur taille et effectue un comptage pour chacune des classes. On obtient ainsi un histogramme de la taille et de la distribution des particules. Une mise au point de la technique de mesure est nécessaire pour chaque substance.

Procédés indirects

La taille des particules peut modifier certains phénomènes physiques : par exemple, la vitesse des particules dépend de leur taille. Il est donc possible de mesurer la taille des particules d'un principe actif

indirectement par leur mouvement dans un milieu donné.

Procédés utilisant la sédimentation

Des particules introduites dans un milieu immobile liquide ou gazeux tombent avec une vitesse constante en fonction de la résistance opposée à leur mouvement par ce milieu (loi de *Stokes*). Cependant, il est indispensable de considérer les conditions suivantes :

- Les particules ne doivent pas flocculer dans le milieu choisi.
- La concentration des particules dans le milieu ne doit pas dépasser 5 o/oo.
- La température du milieu doit être constante.
- Les particules doivent se rapprocher de la forme sphérique. Si ce n'est pas le cas, les résultats sont approximatifs.

Sédimentation en milieu gazeux -

Le classement des particules est effectué en fonction de leur vitesse par enregistrement du poids. La mesure peut se faire en environ 90 minutes pour une distribution comprise entre 2 et 150 μ . Les substances se chargeant d'électricité statique ne peuvent être mesurées.

Sédimentation en milieu liquide -

Cette technique n'est valable que si la suspension des particules dans le liquide est parfaitement homogène et si les particules sont complètement insolubles dans le liquide. Il existe plusieurs dispositifs permettant de déterminer la taille et la distribution des particules par sédimentation dans un milieu liquide :

- méthode des bechers de *Bouchet*
- pipette d'*Andreasen*
- balance de sédimentation selon *Martin*

Procédés utilisant la centrifugation

La centrifugation modifie le mouvement des particules dans un

milieu liquide ou gazeux. Selon la formule de *Stokes*, différents facteurs conditionnent la vitesse de dépôt des particules. Au vecteur vertical de haut en bas de la pesanteur s'ajoute un autre vecteur horizontal de centrifugation.

Centrifugation en milieu liquide -

Le principe repose sur le fait que les particules soumises à des forces centrifuges se déposent dans des chambres successives, selon leur taille, dans l'ordre décroissant.

Centrifugation dans l'air -

Le classement des tailles des particules se fait par un courant d'air ayant une trajectoire spiralée et convergente. Les particules se déposent dans des récipients successifs selon leur taille, dans l'ordre croissant (d'une façon similaire à la méthode précédente). Dans ce cas, le chargement en électricité statique du produit peut fausser les résultats.

Procédés utilisant la lévigation

Dans cette technique, on utilise le courant ascendant d'un fluide au sein d'une suspension. Les particules ayant une vitesse de chute inférieure à celle du contre-courant sont entraînées vers le haut, tandis que les autres sédimentent. En variant le courant ascendant du fluide, on obtient une classification sélective.

Lévigation dans un courant d'air ascendant ayant une vitesse constante -

La sédimentation se fait en fonction de la taille des particules.

Lévigation à courant d'air transversal -

Il s'agit de soumettre les particules à un déplacement transversal par rapport au sens du courant principal. En disposant plusieurs séparateurs, il est possible de faire une classification des particules.

Procédés d'ensemble

Dans ce type de procédé, on détermine une caractéristique physique définie des particules. Les résultats obtenus permettent, par recoupement avec d'autres caractéristiques physiques, de calculer la distribution de la taille des particules.

Perméabilité

Si on fait passer à travers une poudre tassée d'une certaine manière un courant de gaz à une pression connue, la perte de charge augmente en fonction de la finesse du produit.

Surface spécifique

Elle peut être déterminée par adsorption de gaz.

Volume particulaire

de décharge - apparent - réel. Il se mesure selon les méthodes précédemment décrites.

Tableau 28. Récapitulation des méthodes de détermination de la taille et distribution des particules (32).

NATURE DU PROCEDE	TYPE D'APPAREIL	ECHAN-TILLON μ & g	A SEC	EN SUSP	MESURE EN μ	*	PRECISION	DUREE	AVANTAGES	INCONVENIENTS	RESUL-TAT
TAMISAGE	ROTO LAB	100	+		>100	-	pesée	1 h.	prix prépara-tif et sépa-ratif	colmatage	Dt
	ALPINE 200	100	+		> 50 > 20	+ -	pesée	1 h.	prix prépara-tif et sépa-ratif	colmatage	Dt
	MICRO-TAMIS SAULAS	5	+		10-50	+	pesée	1 h.	bonne sépara-tion	colmatage	Dt
MICROSCOPE	ENDER-FLEMING	0,005		+	>0,25	-	numération	30min.pr 1000partic	échantillon de référence	mesures répé-tées pr un résultat	Dp
OPTIQUE	WING MILLIPORE	0,001-0,01		+	0,5-1000	-	numération $\pm 1,5\%$	15min.	précision	coût élevé	Ds,Dp,Dt
	ROYCO	0,010	+	+	0,5-50	-	numération	1min.	rapide en con-tinu	coût élevé	Dp
ELECTRIQUE	COULTER-COUNIER	0,001-0,01		+	0,5-300	-	numération	15min.	précision	coût élevé	Dv
SEDIMENTATION	MICRO-MEUNOGRAPH	1-10	+		2-150	+	pesée $\pm 2\%$	100min.	simple	ne convient pas aux pro-duits friables	Dst
	BECHERS	1		+	2-100	-	pesée	24h.	simple	longueur durée	Dst
	ANDREASEN	1		+	2-50	-	$\pm 10\%$	5min.	simple	échantillon de référence	Dst
	BALANCE MARTIN	1-5		+	1-50	-	pesée	12-24h.	simple	délicat	Dst
CENTRIFUGATION	MICRO-GRANULOM. CASTA	10		+	1-40	-	pesée	15h.	simple prépa-ratif et sépa-ratif	durée	Dst
	BAHCO	10	+		3-60	+	pesée $\pm 0,2\%$	90-300min.	précision	délicat	Dst
LEVIGATION	ANALYSETTE	5	+		5-100	+	pesée	1h.	préparatif et séparatif	ne convient pas aux pro-duits mous	Dst
	FLOUROMETRE	5	+		10-50	+	pesée $\pm 2\%$	1h.	codifiée	peu repro-ductible	Dst
	ALPINE GOAN	10	+		1-100	+	pesée $\pm 1\%$	1h.	simple	précision	Dst

* convient

(-) ou ne convient pas

(+) aux produits chargés d'électricité statique

Explications du tableau (32)(86).

- Dt Diamètre de la taille (*sieve diameter*) : L'ouverture de mailles du tamis à travers laquelle passerait une sphère ayant un diamètre équivalant à celui de la particule.
- Dp Diamètre projeté (*projected area diameter*) : Le diamètre de la surface projetée d'une sphère qui aurait la même valeur que la surface d'une particule placée dans sa position la plus stable.
- Ds Diamètre de la surface (*surface diameter*) : Le diamètre de la sphère qui aurait la même surface que la particule.
- Dv Diamètre du volume (*volume diameter*) : Le diamètre de la sphère qui aurait le même volume que la particule.
- Dst Diamètre de Stokes (*Stokes' diameter*) : Le diamètre d'une sphère qui aurait la même vitesse terminale de chute que la particule.

Choix de la méthode pour déterminer la taille et distribution
du (+)-cyanidanol-3.

Parmi les différents procédés d'analyse que nous avons cités,
nous n'avons pu disposer que du

- tamis mécanique d'*Engelsmann*, JEL 200/65
- et du - tamis à courant d'air *ALPINE* 200

Les essais d'analyse que nous avons effectués avec l'appareil
d'*Engelsmann* JEL 200/65 ont démontré que les tamis se colmataient immédia-
tement à cause du chargement de notre produit en électricité statique. Nous
avons donc renoncé à l'utilisation de cet appareil et avons porté notre choix
sur le tamis à courant d'air *ALPINE* 200.

Description de l'appareil

L'appareil est composé de 3 éléments :

- Élément de tamisage à courant d'air
(A) avec lot de tamis (voir tableau 29).
- Élément de filtration destiné à retenir
les fractions traversant le tamis (B)
- Aspirateur (C)

Figure 21

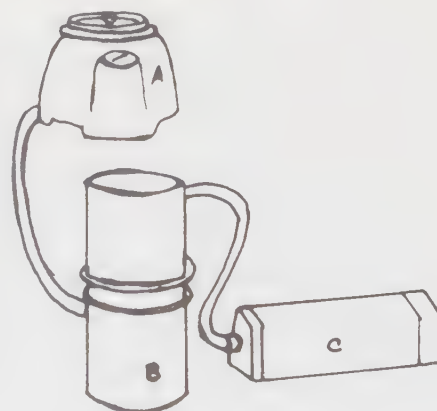
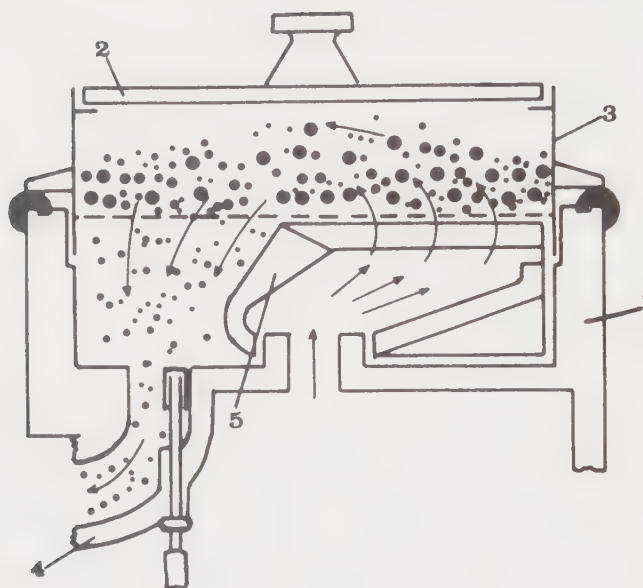


Tableau 29. Lot de tamis.

Ouverture des mailles	Diamètre des fils
1,23 mm	0,63 mm
1,00 "	0,56 "
0,75 "	0,45 "
0,63 "	0,40 "
0,40 "	0,25 "
0,20 "	0,14 "
0,10 "	0,071 "
0,05 "	0,036 "
0,032 "	0,028 "

Figure 22. Schéma de ALPINE 200



Dans l'élément de tamisage à courant d'air (A), le tamis (3) s'adapte hermétiquement sur le socle (1). Une buse allongée (5) tourne circulairement à l'aide d'un moteur sous le tamis pour le décolmater. Un manomètre indique la pression négative en mm d'eau qui peut être réglée avec le dispositif fixé sur (4). Une minuterie permet de régler la durée du tamisage.

L'élément de filtration (B) destiné à retenir les fractions traversant le tamis est branché sur la sortie (4) de l'élément de tamisage et sur l'aspirateur (C). Grâce à la très grande surface de ce filtre, le risque d'obstruction est moindre et il est possible d'avoir une force d'aspiration constante.

Mode opératoire

(Les opérations sont à répéter pour chaque tamis).

- Tarer le tamis propre et sec.
- Fixer le tamis sur le support de façon hermétique à l'aide du joint en plastique.
- Peser l'échantillon selon le tableau 30, et le placer sur le tamis.
- Fermer le couvercle en plexiglass et mettre l'appareil en marche pendant

2 minutes. A l'arrêt, peser le tamis. Continuer ainsi de suite jusqu'au poids constant pour déterminer la durée de tamisage optimale en fonction de chaque substance et de chaque tamis. Il faut veiller à ne pas produire une usure des particules.

Tableau 30. Poids de l'échantillon
en fonction de la ρ_r (31)

ρ_r g/ml	Poids de l'échantillon g
1,2	25,00
1,2 - 3,0	50,00
3,0	100,00

On peut placer l'échantillon (33) :

- sur le tamis ayant la plus grande ouverture de mailles dans la série de tamis choisie et poursuivre l'analyse en utilisant les tamis dans l'ordre décroissant des ouvertures,
- ou sur le tamis de plus petite ouverture de mailles et continuer l'analyse avec les tamis d'ouvertures croissantes.

Nous estimons qu'il est préférable de commencer l'analyse par les tamis les plus fins car la présence de particules grossières favorise le passage des particules plus fines et les amas éventuels de particules du type électrostatique ont le temps de se défaire (ce qui est le cas pour notre principe actif). Les essais ont confirmé que cette façon de procéder diminue la durée de l'analyse (33).

Détermination de la durée optimale de fractionnement

Nous avons effectué un calibrage avec chaque tamis pour connaître la durée optimale de fractionnement. En tenant compte de la densité réelle ($\rho_r = 1,480$ g/ml), nous avons pris 50 g de substance à analyser, provenant de l'essai de séchage II.

Tableau 31. Calibrage avec le tamis de 32 μ .

Durée de tamisage cumulée	Refus pesé sur le tamis	Quantité cumulée de produit passée à travers le tamis
min	g	g en %
0	50,00	-
2	39,80	20,40
4	34,68	30,64
6	31,63	36,74
8	29,41	41,18
10	27,90	44,20
12	26,64	46,72
14	25,52	48,96
16	24,32	51,36
18	23,15	53,70
20	22,30	55,40
22	21,28	57,44
24	20,40	59,20
26	19,80	60,40
28	19,10	61,80
30	18,70	62,60
32	17,85	64,30
34	17,25	65,50
36	17,23	65,54
38	17,20	65,60
40	17,20	65,60
Durée optimale : 38 à 40 minutes		

Vide : 250 mm d'eau

Tableau 32. Suite du calibrage avec le tamis de 50 μ .

Durée de tamisage cumulée	Refus pesé sur le tamis	Quantité cumulée de produit passée à travers le tamis
min	g	g en %
0	17,20	-
2	12,30	9,80
4	9,60	15,20
6	8,10	18,20
8	6,60	21,20
10	5,30	23,80
12	4,60	25,20
14	4,05	26,30
16	3,50	27,40
18	3,20	28,00
20	2,90	28,60
22	2,65	29,10
24	2,60	29,20
26	2,60	29,20
Durée optimale : 24 à 26 minutes		

Vide : 250 mm d'eau

Tableau 33. Suite du calibrage avec les tamis de
100 - 200 - 400 - 630 μ .

Durée de tamisage cumulée	Refus pesé sur le tamis	Quantité cumulée de produit passée à travers le tamis
min	g	g en %
<u>Tamis de 100 μ.</u>		
0	2,60	-
2	2,28	0,64
4	2,20	0,80
6	2,20	0,80
<u>Durée optimale : 5 minutes</u>		
<u>Tamis de 200 μ.</u>		
0	2,20	-
2	1,90	0,60
4	1,80	0,80
6	1,80	0,80
<u>Durée optimale : 5 minutes</u>		
<u>Tamis de 400 μ.</u>		
0	1,80	-
2	1,00	1,60
4	0,95	1,70
6	0,95	1,70
<u>Durée optimale : 5 minutes</u>		
<u>Tamis de 630 μ.</u>		
0	0,95	-
2	0,40	1,10
4	0,00	1,90
6	0,00	1,90
<u>Durée optimale : 5 minutes</u>		

Vide : 150 mm d'eau

Craignant une usure des amas de particules à cause de la durée optimale de fractionnement très longue au début et de l'emploi de plusieurs tamis, nous avons répété le test avec le tamis de 50 μ en utilisant une nouvelle prise d'échantillon. Voici les résultats :

Tableau 34.

Durée de tamisage cumulée	Refus pesé sur le tamis	Quantité cumulée de produit passée à travers le tamis
min	g	g en %
0	50,00	-
5	14,65	70,70
6	12,90	74,20
8	10,30	79,40
10	8,30	83,40
12	6,60	86,80
14	5,45	89,10
16	4,60	90,80
18	3,77	92,46
20	3,40	93,20
22	3,05	93,90
24	2,85	94,30
26	2,85	94,30
Durée optimale : 24 à 26 minutes		

Vide : 250 mm d'eau

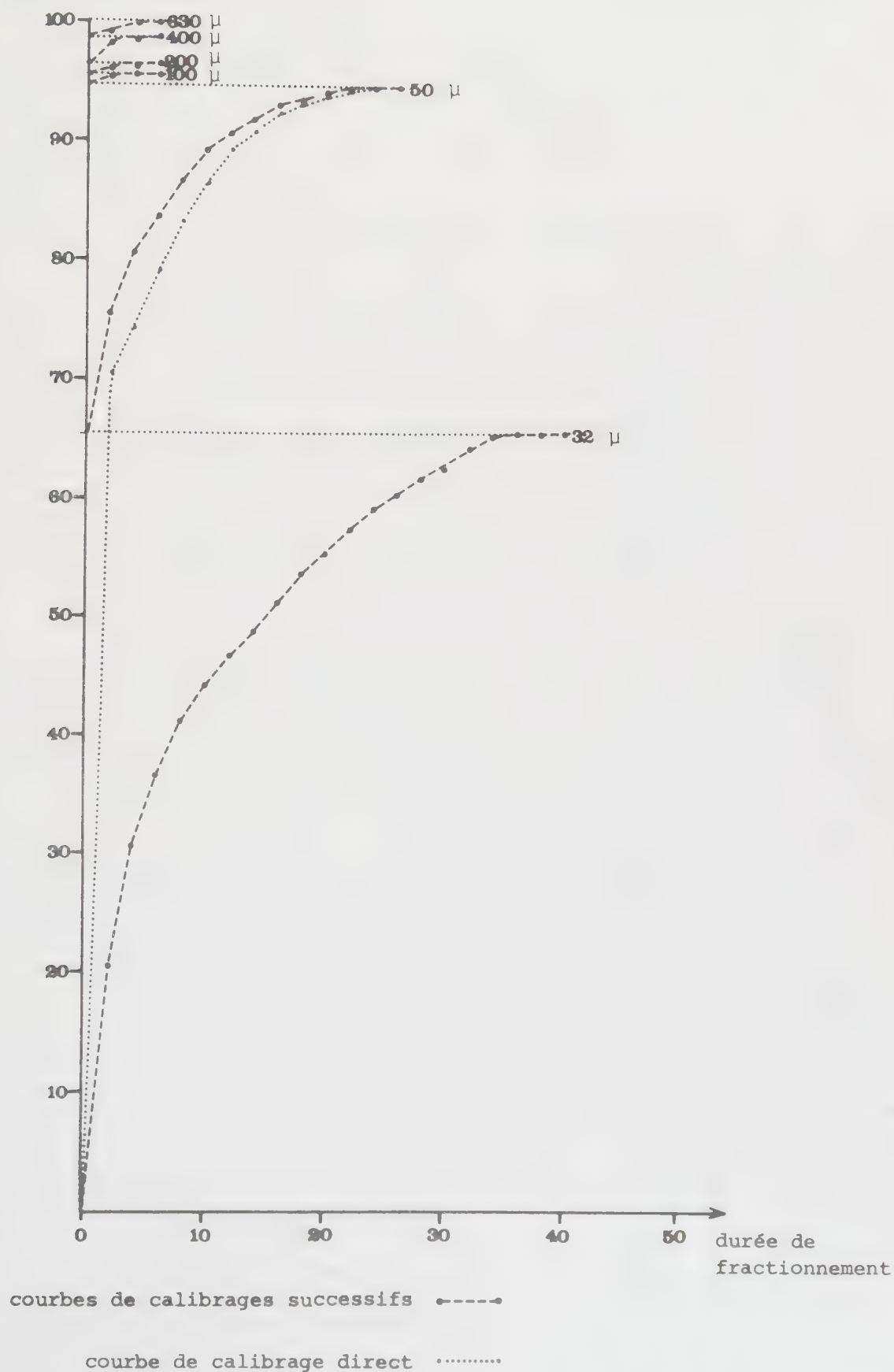
Si nous additionnons la quantité de produit passée à travers les tamis de 32 et 50 μ (65,60 % + 29,20 % = 94,80 %) et la comparons aux résultats du tableau ci-dessus, nous constatons que la différence est négligeable. Nous pouvons estimer que le fait de passer le produit consécutivement sur 2 tamis n'a pas occasionné une usure supplémentaire.

Tableau 35. Durée de fractionnement optimale des tamis.

Ouverture de mailles des tamis	Durée optimale de fractionnement	Vide : mm d'eau
32 μ	40 min	250 mm
50 "	25 "	250 "
100 "	5 "	150 "
200 "	5 "	150 "
400 "	5 "	150 "
630 "	5 "	150 "

Fraction
passée à
travers les
tamis
 $\Sigma g \%$

Figure 23. Calibrage de ALPINE 200



Contrôle de la taille et distribution des particules du (+)-cyanidanol-3
séché dans le lit fluidisé.

Tableau 36.

Ouverture de mailles des tamis	Refus pese sur les tamis	Limites de taille des particules passées à travers le tamis (D _t)	Quantité de produit passée à travers le tamis				Coefficient de variation s/ $\bar{x}$ %
			g	% g	Σ % g	Σ % g moyenne	
μ	g	μ					
Séchage I							
32	19,80	0 - 32	30,20	60,40	60,40	60,15	0,58
	20,05		29,95	59,90	59,90		
50	1,85	32 - 50	17,95	35,90	96,30	96,15	0,22
	2,00		18,05	36,10	96,00		
100	1,00	50 - 100	0,85	1,70	98,00	98,05	0,07
	0,95		1,05	2,10	98,10		
200	0,60	100 - 200	0,40	0,80	98,80	98,70	0,14
	0,70		0,25	0,50	98,60		
400	0,05	200 - 400	0,55	1,10	99,90	99,85	0,07
	0,10		0,60	1,20	99,80		
630	0,00	400 - 630	0,05	0,10	100,00	100,00	-
	0,00		0,10	0,20	100,00		
Séchage II							
32	17,20	0 - 32	32,80	65,60	65,60	64,70	1,96
	18,10		31,90	63,80	63,80		
50	2,60	32 - 50	14,60	29,20	94,80	94,00	1,20
	3,40		14,70	29,40	93,20		
100	2,20	50 - 100	0,40	0,80	95,60	95,40	0,30
	2,40		1,00	2,00	95,20		
200	1,80	100 - 200	0,40	0,80	96,40	96,60	0,29
	1,60		0,80	1,60	98,80		
400	0,95	200 - 400	0,85	1,70	98,10	98,15	0,07
	0,90		0,70	1,40	98,20		
630	0,00	400 - 630	0,95	1,90	100,00	100,00	-
	0,00		0,90	1,80	100,00		
Séchage III							
32	18,90	0 - 32	31,10	62,20	62,20	62,00	0,45
	19,10		30,90	61,80	61,80		
50	2,90	32 - 50	16,00	32,00	94,20	94,15	0,07
	2,95		16,15	32,30	94,10		
100	1,93	50 - 100	0,97	1,94	96,14	96,22	0,11
	1,85		1,10	2,20	96,30		
200	1,20	100 - 200	0,73	1,46	97,60	97,65	0,07
	1,15		0,70	1,40	97,70		
400	0,60	200 - 400	0,60	1,20	98,80	98,87	0,10
	0,53		0,62	1,24	98,94		
630	0,00	400 - 630	0,60	1,20	100,00	100,00	-
	0,00		0,53	1,06	100,00		

Tableau 37. Taille et distribution des particules.

Limites de tailles des particules (D _t) μ	Fractions en % du poids					
	Séchage I		Séchage II		Séchage III	
	Σ % g	moyenne	Σ % g	moyenne	Σ % g	moyenne
0 - 32	60,40 59,90	60,15	65,60 63,80	64,70	62,20 61,80	62,00
32 - 50	96,30 96,00	96,15	94,80 93,20	94,00	94,20 94,10	94,15
50 - 100	98,00 98,10	98,05	95,60 95,20	95,40	96,14 96,30	96,22
100 - 200	98,80 98,60	98,70	96,40 96,80	96,60	97,60 97,70	97,65
200 - 400	99,90 99,80	99,85	98,10 98,20	98,15	98,80 98,94	98,87
400 - 630	100,00 100,00	100,00	100,00 100,00	100,00	100,00 100,00	100,00

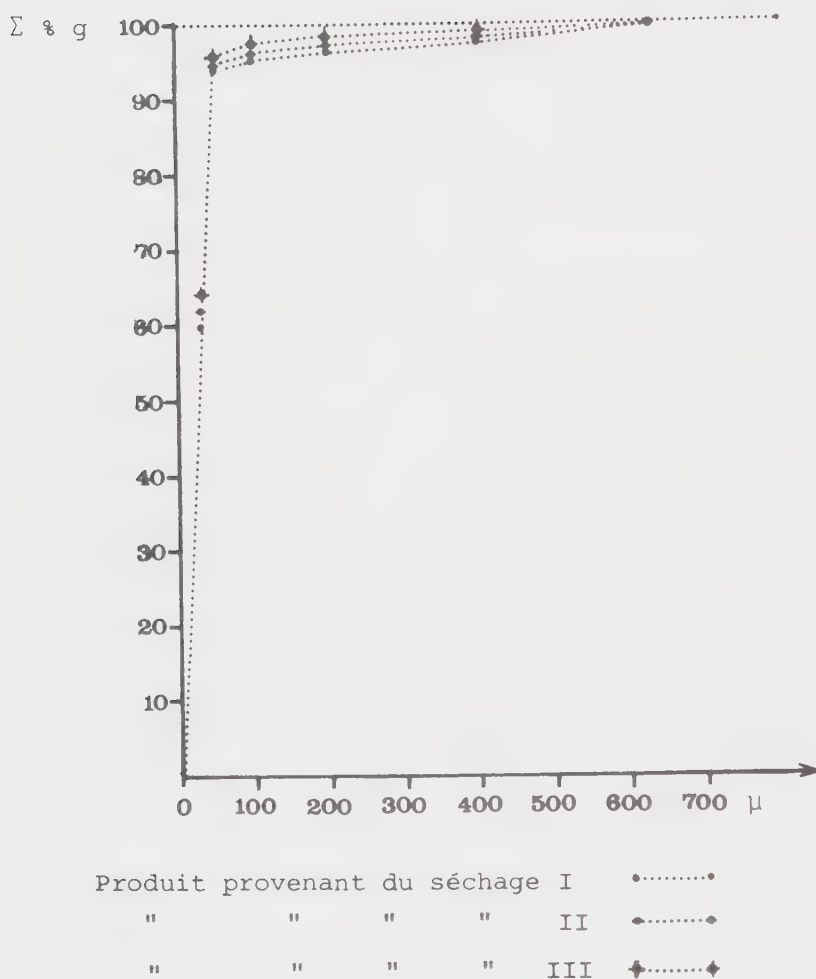
Lorsqu'on compare, dans la même limite de taille, les fractions en % des produits provenant des 3 essais de séchage, on constate que les différences ne sont pas très importantes. Elles sont cependant statistiquement significatives et montrent que le phénomène d'attrition dans le lit fluidisé a été différent lors de chaque essai de séchage.

Présentation graphique des résultats de la taille et distribution des particules du (+)-cyanidanol-3 séché dans le lit fluidisé (voir fig. 24).

L'histogramme ou polygone de fréquences n'est pas utilisable parce que d'une part les classes n'ont pas des intervalles égaux et que d'autre part nous ne connaissons pas la distribution au-dessous de 32 μ. Les valeurs obtenues jusqu'à 32 μ sont cumulatives, ce qui nous a obligés à faire des graphiques cumulatifs. Les graphiques que nous avons établis nous montrent qu'il ne s'agit ni d'une distribution normale ni d'une distribution log-normale, mais probablement de deux distributions :

- une entre 0 et 50 μ représentant environ 95 % du poids de l'échantillon,
- l'autre entre 50 et 630 μ représentant environ 5 % du poids de l'échantillon.

Figure 24. Taille et distribution des particules



II.3.2.5.7.- Vitesse d'écoulement.

La vitesse d'écoulement des particules solides est un facteur très important lors de la compression ou de l'encapsulation. Une vitesse d'écoulement irrégulière peut avoir une influence sur la distribution du poids des comprimés et des capsules. L'absence de propriétés d'écoulement rend très difficile sinon impossible le travail de compression et d'encapsulation.

La vitesse d'écoulement est influencée par la taille et la distribution des particules, par la densité et l'humidité du produit, et par l'appareil servant à tester cette caractéristique (39)(40)(41).

Il est actuellement difficile de trouver un appareil de test. Le seul nous étant connu est celui développé par *Lewis-Howe* en 1954 qui a été

récemment commercialisé. Cet appareil permet de faire des tests d'écoulement par vibration. Comme nous n'avons pu en disposer, nous avons effectué nos tests comparatifs en utilisant un entonnoir.

Fonctionnement

- Fixer l'entonnoir sur un statif.
- Fermer l'orifice inférieur à l'aide d'une plaque de métal.
- Introduire 200 g de produit à tester dans l'entonnoir.
- Enclencher un chronomètre en ouvrant l'orifice inférieur de l'entonnoir.
- Déclencher le chronomètre dès la fin de l'écoulement.
- Calculer le taux d'écoulement du produit en grammes par minute.
- Répéter l'opération plusieurs fois pour avoir une valeur moyenne et pour tester la reproductibilité.

Les test effectués ont démontré que le (+)-cyanidanol-3 séché dans le lit fluidisé n'a aucune propriété d'écoulement, cela même lorsqu'on utilise des entonnoirs ayant un orifice plus grand.

Tableau 38. Récapitulation des caractéristiques physiques du (+)-cyanidanol-3 séché dans le lit fluidisé.

Séchage	Taille des particules		Densité de décharge	Densité réelle	Quantité d'air totale	Taux d'écoulement
	%	intervalle μ	g/ml	g/ml	% du volume	g/min
I	96,15	0 - 50	0,3423	1,480	76,87	0
II	94,00	0 - 50	0,3552	1,481	76,02	0
III	94,20	0 - 50	0,3392	1,483	77,13	0

II.3.2.5.8.- Vitesse de dissolution.

Il n'est pas suffisant de connaître la solubilité d'un principe actif, mais aussi sa vitesse de dissolution dans un solvant donné, bien qu'une faible solubilité soit souvent liée à une vitesse de dissolution relativement petite (29).

Les premiers travaux concernant l'influence de la vitesse de désagrégation et par conséquent celle de la dissolution d'un comprimé sur l'efficacité du principe actif remontent à 1948 (42). Depuis, de nombreuses études ont permis de développer l'étude de disponibilité d'un médicament *in vitro*. Il est très important de connaître la vitesse de dissolution d'un principe actif et de la comparer à celle de la forme galénique. A moins que cela ne soit recherché, il ne doit pas y avoir une grande différence entre la vitesse de dissolution du produit initial et celle de la forme galénique.

Facteurs influençant la vitesse de dissolution (29)(42).

Il est évident que la vitesse de dissolution d'un principe actif est influencée par de nombreux facteurs physiques et chimiques que nous pouvons résumer comme suit.

Solubilité

Elle dépend de la molécule de chaque substance.

Polymorphisme

L'influence de la forme cristalline sur la vitesse de dissolution a été étudiée la première fois par *Wildermann* et, plus tard, par *Gross* (42). *Hamlin* et coll. ont étudié la vitesse de dissolution des formes polymorphiques du méthylprednisolone. L'expérience effectuée à faible vitesse d'agitation montrait une différence de la vitesse de dissolution entre ces formes, ce qui n'était pas le cas avec une agitation plus rapide. Le

polymorphisme peut occasionner, avec certaines substances, une différence d'efficacité thérapeutique.

Etat d'hydratation

La vitesse de dissolution et la solubilité du sulfate de calcium sous forme anhydre et hydratée ont été étudiées par *Roller (42)*. Dans certaines conditions expérimentales, la forme hydratée avait une vitesse de dissolution supérieure à celle de la forme anhydre.

Taille et distribution des particules

Lorsque la substance se présente sous forme de particules très fines, la surface spécifique est grande, ce qui permet une dissolution proportionnellement plus rapide. Cependant des tailles de particules très fines diminuent la densité de décharge et retardent l'intégration des particules dans le milieu liquide.

Méthodes utilisées pour mesurer la vitesse de dissolution

Les méthodes de mesure et les conditions dans lesquelles les tests sont effectués influencent beaucoup la vitesse de dissolution (forme du récipient, vitesse d'agitation, forme d'agitation, composition et quantité du solvant, température, etc.)

Méthodes pour tester la vitesse de dissolution

Il existe de nombreuses méthodes et appareils pour tester la vitesse de dissolution. On peut les classer en deux catégories.

Méthodes à volume donné de solvant (43)

La vitesse de dissolution est étudiée dans un becher ou un récipient approprié. La dissolution a lieu dans un volume donné de solvant que l'on agite. En général, ces méthodes présentent des désavantages importants. Ainsi, le diamètre, la hauteur du récipient, le volume du solvant, la vitesse et la forme d'agitation, sont des éléments difficiles à standardiser lorsqu'il s'agit de reproduire les tests de dissolution. D'autre part, l'interprétation de ces paramètres pose des problèmes.

Le volume de solvant doit être déterminé avant le test. Ce choix se fait en fonction de la solubilité du principe actif et de la concordance avec les conditions *in vivo*. Dans toutes les méthodes *du becher*, la concentration du principe actif augmente de zéro jusqu'à la saturation de la solution à température donnée. *Gibaldi et Feldman* ont pensé que pour étudier le phénomène de dissolution-absorption, la concentration maximum du principe actif ne devait pas dépasser 10 à 20 % de la concentration de saturation (43). Pour obtenir cette condition, ils ont utilisé un solvant organique qui permettait de séparer de la phase aqueuse le principe actif dissout.

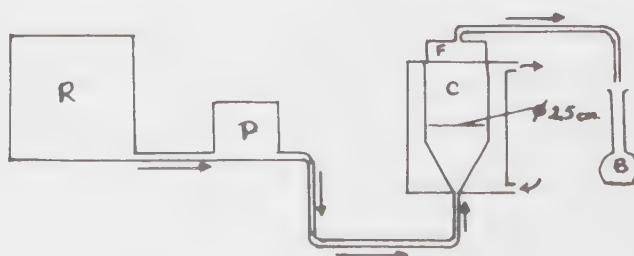
Méthodes à flot continu

Pour éviter les désavantages que nous avons cités, il faut travailler avec la méthode de passage du solvant en continu à travers une cellule de dissolution dans laquelle la concentration du principe actif peut rester constante. Dans le tube gastro-intestinal, la concentration du principe actif diminue par la résorption. Ce phénomène est simulé dans la cellule de dissolution par un apport de solvant frais à l'aide d'une pompe.

Nous avons étudié la vitesse de dissolution du (+)-cyanidanol-3 séché dans divers types de séchoirs en utilisant la cellule de dissolution selon *Langenbucher* (43).

Description et fonctionnement de l'appareil

Figure 25



Une pompe volumétrique (P) aspire du réservoir (R) le solvant thermostatisé à 37°C et le fait passer à travers la cellule de dissolution (C) de bas en haut. La cellule est également thermostatisée à 37°C avec une circulation d'eau chaude à travers la double paroi. L'influence de la température étant importante, nous avons utilisé un bain-marie à circulation d'eau avec un réglage de la température de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. La forme de la cellule de dissolution est conçue de façon à faciliter la fluidisation des particules dans le courant créé par le passage du solvant. Sa partie supérieure est constituée par un bouchon creux à l'intérieur duquel on place un ensemble de filtres (F) empêchant les particules de sortir. Les ballons jaugés (B) à la sortie de la cellule servent à recueillir la solution qui, après dilution, est mesurée sur un spectrophotomètre.

Calibrage de l'appareil

Thermostatisation

Le solvant dans le réservoir et la cellule de dissolution ont été préchauffés pendant 10 à 15 minutes et la température contrôlée avant et pendant l'analyse.

Préparation de l'ensemble des filtres

La partie supérieure de la cellule est constituée de haut en bas par :

- (a) un support de filtres en plastique
- (b) 2 treillis en acier inoxydable
- (c) 1 papier filtre
- (d) 1 lit de sable (sable marin lavé, séché, calibré, ayant une distribution des particules entre 50 et 200 μ)
- (e) 1 filtre *Sartorius 13400* $\varnothing$ 25 mm

Il a d'abord été nécessaire de standardiser la quantité de sable pour éviter les variations de débit causées par la résistance de la couche de sable exercée sur le débit du liquide. Après plusieurs essais, nous avons fixé cette quantité à 2,950 g.

Réglage de débit de la solution

Le suc gastrique artificiel sans pepsine répondant à la formule suivante (Ph.H.VI) a été utilisé :

HCl 1 N	80 ml
NaCL	2,0 g
Eau distillée ad 1000 ml	(pH = 1,2)

Nous avons essayé les débits (Q) de 2, 4, 8, 16 ml/min. La surface de la cellule (A) étant $A = \pi.r^2 = 4,90 \text{ cm}^2$, nous avons calculé la vitesse de passage de la solution (Q_A) comme suit :

Q	2	4	8	16	ml/min
Q_A	0,408	0,816	1,632	3,264	cm/min

La détermination du volume de la solution étant rendue inexacte d'une part par la lecture visuelle de ce volume et d'autre part par la température de la solution, nous avons décidé de mesurer le débit par le poids. Puisque nous devons effectuer une dilution volumétrique avant de mesurer la concentration de la solution par spectrophotométrie, il a été nécessaire de convertir le poids de la solution en volume, en connaissant sa densité à 20°C.

Dans le tableau 39, nous présentons une étude du débit de la solution, effectuée avec des intervalles de 5 minutes et s'étalant sur une période d'environ 30 minutes. L'examen des variations et des écarts maximums de débit enregistrés au cours de ce contrôle nous a permis d'admettre que nous n'aurions pas de problème important de variations lors des tests de dissolution.

Consécutivement, une autre série de mesures a été faite afin de déterminer si le débit de la solution était influencé par le fait qu'au début de chaque test nous ouvrons le bouchon de la cellule pour y introduire l'échantillon à examiner (voir tableau 40).

Tableau 39. Test de débit de la solution à 37°C à travers la cellule de dissolution.

Débit ml/min	Position de la vis de réglage	Mesures effectuées avec des intervalles de 5 min en g								Conversion des résultats		
		x_1 g	x_2 g	x_3 g	x_4 g	x_5 g	$\bar{x}$ g	$s/\bar{x}$ %	Ecart (P.0,05) g	ρ_a 20°C g/ml	$\bar{x}$ ml	Ecart (P.0,05) ml
2	8,65	2,0316	2,0147	2,0151	1,9564	1,9990	2,0034	1,43 %	+ 0,0562	1,001	2,00	+ 0,06
4	12,50	3,9082	3,8959	3,8782	3,8730	3,7956	3,8702	1,14 %	+ 0,0862	1,001	3,87	+ 0,07
8	20,20	7,9635	8,0777	7,7779	8,0231	8,1068	7,9898	1,63 %	+ 0,2557	1,001	7,98	+ 0,25
16	32,45	15,6608	15,5920	15,7434	15,8167	15,6418	15,6909	0,57 %	+ 0,1744	1,001	15,67	+ 0,17

Tableau 40.

Position de la vis de réglage	Débit moyenne		Mesure effectuée en ouvrant le bouchon avant chaque mesure	Observations
	$\bar{x}$	Ecart (P.0,05)		
	ml	ml	en g convertis en ml	
8,65	2,00	+ 0,06	0,7929	inutilisable
12,50	3,87	+ 0,07	2,9786	mauvais
20,20	7,98	+ 0,25	6,3056	mauvais
32,45	15,67	+ 0,17	15,4746	dans les limites de l'écart

Ce tableau permet de constater que le débit était influencé par l'air introduit dans le filtre. Plus le débit était important, plus l'air était chassé rapidement. Ce fait explique le dérèglement des débits de 2, 4 et 8 ml/min et la régularité de celui de 16 ml/min. Nous avons par conséquent choisi le débit de 16 ml/min pour nos tests de dissolution.

Etalonnage du spectrophotomètre

Détermination du pic d'absorption

Nous avons dissout 150 mg de (+)-cyanidanol-3 de référence (produit recristallisé, très pur) à 0,19 % H_2O d.b. dans 100 ml de suc gastrique sans pepsine, puis dilué 10 ml de la solution obtenue à 100 ml avec le suc gastrique sans pepsine, préparant ainsi une solution ayant une concentration de 150 γ par ml.

Avec cette solution, nous avons localisé le pic d'absorption. Puis, pour déterminer la longueur d'onde où l'absorption maximum se fait,

nous avons fait la détermination suivante après avoir réglé le zéro d'absorption avec le suc gastrique et en faisant des lectures contre suc gastrique.

Tableau 41.

Longueur d'onde	Absorptions							
	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	$\bar{Y}$	$s/\bar{Y} \%$	Ecart (P.0,05)
274	1,760	1,734	1,760	1,740	1,749	1,7486	0,67	$\pm 0,023$
276	1,841	1,840	1,842	1,842	1,843	1,8416	0,05	$\pm 0,0018$
278	1,906	1,906	1,906	1,909	1,909	1,9072	0,07	$\pm 0,0026$
280	1,922	1,923	1,924	1,922	1,923	1,9228	0,00	-
282	1,803	1,799	1,799	1,799	1,801	1,8002	0,01	$\pm 0,00035$
284	1,611	1,607	1,613	1,610	1,612	1,6106	0,13	$\pm 0,0041$

En observant le tableau ci-dessus, on constate que le maximum d'absorption s'est produit avec la longueur d'onde de 280 nm, à laquelle l'écart était zéro avec une probabilité de P.0,05. Puisque l'absorption est proportionnelle à la concentration de la solution, ces 2 paramètres ont une corrélation linéaire.

Etablissement de la droite de régression

Nous avons préparé, à partir du (+)-cyanidanol-3 de référence et de suc gastrique sans pepsine, une solution de base ayant une concentration de 150 γ par ml. Puis, par diverses dilutions de cette solution, nous avons effectué les mesures d'absorption figurant dans le tableau 42.

Tableau 42. Relation entre la concentration de la solution et
l'absorption mesurée à 280 nm.

Quantité de solution de base	Dilution	Concentration de la solution	Mesures d'absorption à 280 nm				
ml	ad ml	γ/ml	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
<u>Solution de base I</u>							
		150	1,952	1,953	1,953	1,952	1,9525
100	150	100	1,300	1,300	1,300	1,300	1,3000
10	20	75	0,985	0,985	0,985	0,985	0,985
50	150	50	0,657	0,657	0,657	0,657	0,657
5	25	30	0,400	0,400	0,400	0,400	0,400
2	20	15	0,203	0,203	0,203	0,203	0,203
1	20	7,5	0,103	0,103	0,103	0,103	0,103
0,5	25	3	0,042	0,043	0,043	0,043	0,043
<u>Solution de base II</u>							
		150	1,926	1,926	1,926	1,926	1,926
100	150	100	1,294	1,294	1,294	1,294	1,294
10	20	75	0,978	0,978	0,978	0,978	0,978
50	150	50	0,654	0,654	0,654	0,654	0,654
5	25	30	0,397	0,397	0,397	0,397	0,397
2	20	15	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
1	20	7,5	0,099	0,099	0,100	0,100	0,0995
0,5	25	3	0,041	0,041	0,041	0,041	0,041
<u>Solution de base III</u>							
		150	1,943	1,943	1,943	1,943	1,943
100	150	100	1,299	1,299	1,299	1,299	1,299
10	20	75	0,973	0,973	0,973	0,973	0,973
50	150	50	0,662	0,662	0,660	0,660	0,661
5	25	30	0,397	0,397	0,398	0,397	0,397
2	20	15	0,200	0,203	0,203	0,202	0,202
1	20	7,5	0,100	0,100	0,100	0,101	0,100
0,5	25	3	0,045	0,044	0,045	0,045	0,045

Les résultats du tableau 42 peuvent être résumés comme suit :

Tableau 43.

Concentration de la solution γ/ml x	Moyennes des mesures d'absorption à 280 nm à partir des 3 séries de mesures					
	$\bar{y}_I$	$\bar{y}_{II}$	$\bar{y}_{III}$	T_i	$\bar{\bar{y}}_i$	n_i
150	1,9525	1,9260	1,9430	5,8215	1,940	3
100	1,300	1,294	1,299	3,893	1,298	3
75	0,985	0,978	0,973	2,936	0,979	3
50	0,657	0,654	0,661	1,972	0,657	3
30	0,400	0,397	0,397	1,194	0,398	3
15	0,203	0,200	0,202	0,605	0,202	3
7,5	0,103	0,0995	0,100	0,3025	0,100	3
3	0,043	0,041	0,045	0,129	0,043	3

Analyse statistique des résultats

Puisqu'il s'agit de 2 séries de variables aléatoires à analyser, nous avons calculé :

- le coefficient de corrélation : $r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}}} = 0,999986747$

puis testé la dépendance entre les concentrations (x_i) et l'absorp-

tion à 280 nm (y_i) : $t = \frac{r \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} = 475,7798 > t_{0,001}(6) = 5,959.$

La dépendance est hautement significative.

- la formule de la droite de régression : $a = \bar{y} - b \bar{x}$, $b = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$

et introduit les valeurs trouvées dans la formule suivante :

$y = a + bx = 0,0077 + 0,0129 x.$

Afin de pouvoir calculer aisément, avec une bonne précision, les concentrations des solutions (x_i) à partir des absorptions mesurées (y_i) à 280 nm, nous avons transformé la formule de la façon suivante :

$$x_i = \frac{\bar{y}_i - 0,0077}{0,0129}$$

Vitesse de dissolution du (+)-cyanidanol-3

Les paramètres suivants influencent la vitesse de la dissolution (43).

Quantité de la substance à analyser en fonction de la surface de la cellule (m_{Ao})

$$m_{Ao} = m_o / A \text{ mg/cm}^2$$

m_o = quantité corrigée en fonction de l'humidité de la substance, en mg

A = surface de la section de la cellule en cm^2

Vitesse de passage de la solution (Q_A)

$$Q_A = Q / A \text{ cm/min}$$

Q = débit de la solution en ml/min

A = surface de la section de la cellule en cm^2

Caractéristiques physiques de la substance

L'influence des caractéristiques physiques de la substance sur la vitesse de dissolution peut être résumée comme suit :

$$T = (D_{Po} \cdot \rho_r) (2k \cdot \Delta c)$$

D_{Po} = diamètre des particules équivalant à celui d'une sphère au temps initial de la dissolution

ρ_r = densité réelle des particules

c = différence entre la concentration de la saturation et la concentration moyenne entourant les particules

k = coefficient de transfert de la masse

Le taux de dissolution a une relation avec la surface des particules.

Dans le cas des poudres ne se désagrégeant pas et composées de particules de tailles et formes semblables, la quantité de la substance non dissoute m_t varie selon l'équation suivante :

$$\sqrt[3]{m_t/m_o} = 1 - t/T$$

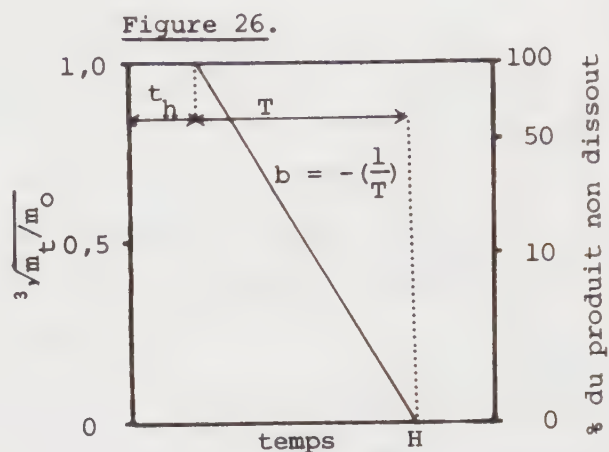
m_t = quantité de substance non dissoute au temps t

m_o = quantité initiale de substance introduite dans la cellule

t = temps de dissolution

T = temps de dissolution selon

$$\sqrt[3]{m_t/m_o}$$



Cela signifie qu'au temps initial zéro $t = 0$ $\sqrt[3]{m_t/m_o} = 1$

et lorsque le temps de dissolution $t = T$ $\sqrt[3]{m_t/m_o} = 0$

La relation entre $\sqrt[3]{m_t/m_o}$ et temps est linéaire avec une pente de $-(\frac{1}{T})$.

Ainsi, toute la cinétique de la dissolution est représentée par une simple constante, le temps de dissolution T , qui est le temps nécessaire pour dissoudre la totalité de la substance.

Quant à t_h , c'est le temps entre le début de la dissolution et la sortie de la cellule du produit. $t_h = V_h/Q$ V_h = volume de la cellule et du tuyau
 Q = débit de la solution

En fin de détermination, il faut soustraire t_h du temps H pour obtenir T .

(+)-cyanidanol-3 - Séchage I - Détermination 1

$m_o = 250 \text{ mg}$
 $m_{Ao} = 51 \text{ mg/cm}^2$
 $Q = 16 \text{ ml/min}$
 $Q_A = 3,265 \text{ cm/min}$

Pour éviter les erreurs d'estimation, nous avons récolté la solution dans des ballons jaugés de 10 ml tarés, en fonction du temps (laisser chaque ballon se remplir durant 38 secondes), puis converti le poids de chaque solution en volume.

D'une part pour raccourcir le temps t_h , et d'autre part pour éviter la prise en blocs des particules, nous avons introduit la prise d'échantillon dans la cellule pleine en la versant lentement.

Tableau 44.

Temps en sec x'_i	Volume de la solution ml (a)	Facteur de dilu- tion (b)	Absorption à 280 nm		Concen- tration de la solution en γ /ml x_i^*	Principe actif dissout		Principe actif non dissout	
			y_1	y_2		mg ($x_i \cdot a \cdot b$)	Σmg	$m_o - \Sigma mg$ $= m_t$	$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
38	10,2361	20	0,450	0,450	34,27	7,015	7,015	242,985	0,9906
76	10,0633	100	0,704	0,706	54,03	54,377	61,392	188,608	0,9903
114	9,9176	100	0,950	0,951	73,07	72,464	133,856	116,144	0,7744
152	10,2534	100	0,620	0,618	47,37	48,569	182,423	67,577	0,6464
190	10,0693	100	0,370	0,370	28,07	28,261	210,687	39,313	0,5394
228	10,0102	50	0,465	0,465	35,43	17,735	228,420	21,580	0,4413
266	10,0565	50	0,284	0,283	21,36	10,741	239,161	10,839	0,3502
304	10,1030	50	0,161	0,160	11,83	5,974	245,136	4,864	0,2670

* x_i est calculé à l'aide de la formule de droite de régression suivante :

$$x_i = \frac{y - 0,0077}{0,0129}$$

Variation de débit de la solution en cours de la détermination :

$\bar{a} = 10,2591$
 $s = 0,115459$
écart = $\pm 0,22 \text{ ml}$
(P.0,05)

Puisque la corrélation est linéaire entre x'_i (temps) et y'_i ($\sqrt[3]{m_t/m_0}$), il est possible de calculer le temps de la dissolution par extrapolation graphique. Cette méthode manque de précision et rend la comparaison difficile. C'est pourquoi nous avons calculé :

- la formule de la droite de régression $y' = a + bx'$

$$a = \bar{y}' - b\bar{x}'$$

$$b = \frac{Sx'y'}{Sx'x'}$$

- le coefficient de régression

$$r = \frac{Sx'y'}{\sqrt{Sx'x' \cdot Sy'y'}}$$

- la valeur t pour le coefficient de corrélation

$$t = \frac{r \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad \text{d.l.} \quad (n-2)$$

- à l'aide de la formule de la droite de régression :

$$t_h = \text{temps de latence}$$

$$t_{50} = \text{temps de dissolution pour 50 \% de produit}$$

$$t = \text{ " " " complète}$$

Etant donné la durée des calculs, nous avons utilisé une calculatrice programmable *Hewlett Packard HP9866A* avec un programme approprié. En introduisant les variables telles que :

$$x'_i = \text{temps en secondes}$$

$$(a) = \text{volume de la solution}$$

$$(b) = \text{facteur de dilution}$$

$$y_1 = \text{absorption à 280 nm (1ère lecture)}$$

$$y_2 = \text{absorption à 280 nm (2ème lecture)}$$

nous avons obtenu les résultats indiqués dans le tableau 45 pour le produit provenant du séchage I.

Tableau 45. Détermination de la vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage I.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$
				y_1	y_2	y'_i
38	1	10,2361	20	0,450	0,450	0,9906
	2	9,5406		0,341	0,340	0,9934
	3	10,4507		0,160	0,160	0,9967
76	1	10,0633	100	0,704	0,706	0,9103
	2	8,6444		0,800	0,800	0,9157
	3	10,2699		0,726	0,725	0,9132
114	1	9,9176	100	0,950	0,951	0,7744
	2	9,4650		0,972	0,971	0,7857
	3	10,2745		0,957	0,957	0,7714
152	1	10,2534	100	0,620	0,618	0,6464
	2	9,7156		0,654	0,654	0,6622
	3	10,2175		0,621	0,621	0,6422
190	1	10,0693	100	0,370	0,370	0,5394
	2	9,6965		0,422	0,420	0,5497
	3	10,2428		0,382	0,382	0,5265
228	1	10,0102	50	0,465	0,465	0,4413
	2	9,8183		0,514	0,514	0,4465
	3	10,2369		0,460	0,459	0,4202
266	1	10,0565	50	0,284	0,283	0,3502
	2	9,7459		0,312	0,312	0,3505
	3	10,2565		0,269	0,269	0,3197
304	1	10,1030	50	0,161	0,160	0,2670
	2	9,7650		0,184	0,186	0,2531
	3	10,3586		0,163	0,162	0,1984

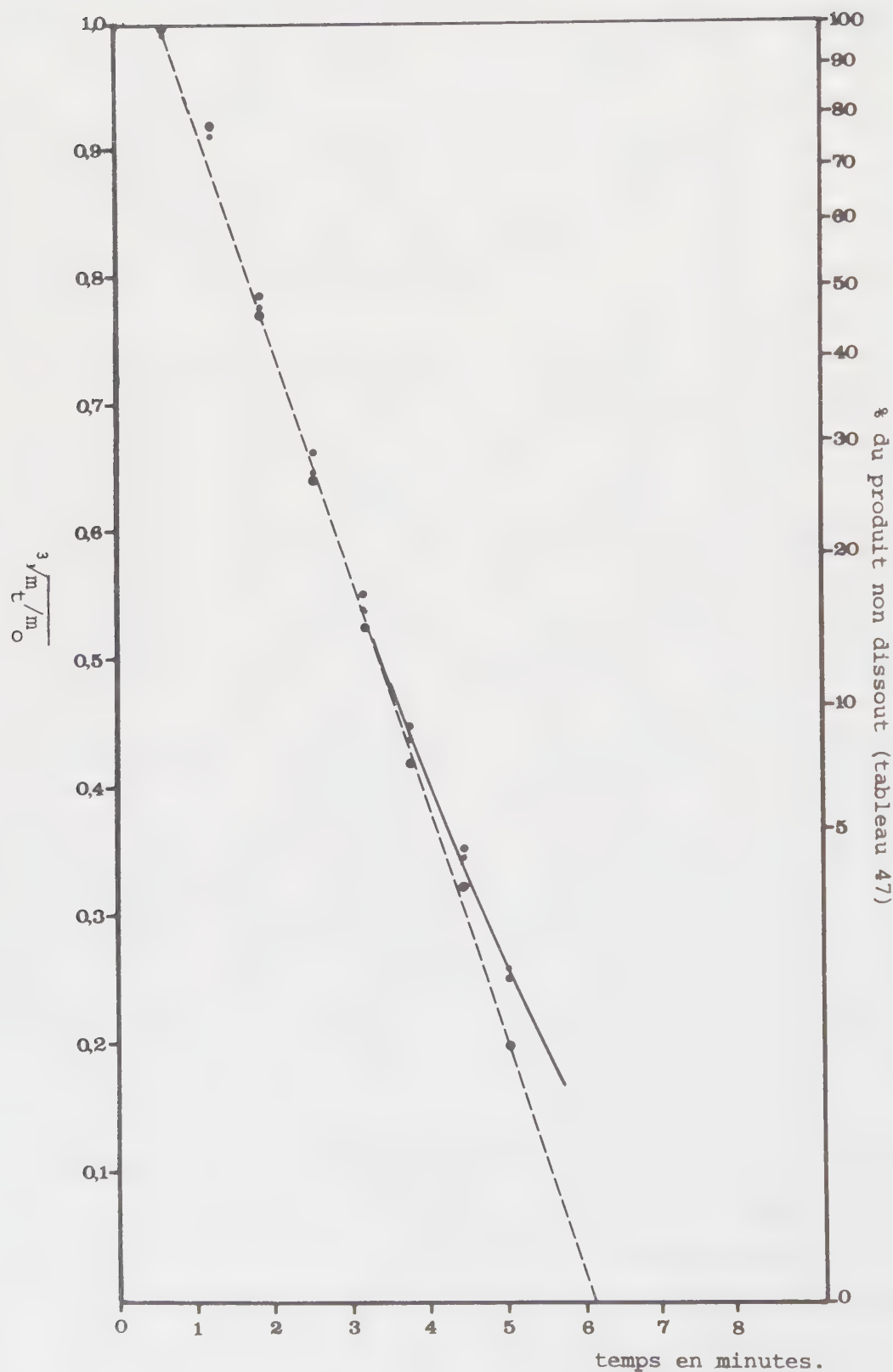
Tableau 46. Résultats du tableau 45.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélacion r		- 0,99726	- 0,99866	- 0,99887
"t" calculé		33,0404	47,3458	51,6948
"t" 0,001 (6)		3,959	3,959	3,959
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression y' = a + b x'		y' = 1,0956 - 0,0028 x'	y' = 1,1092 - 0,0029 x'	y' = 1,1193 - 0,0030 x'
le temps de latence y' = 1 x' = t _h		34 sec	38 sec	39 sec
y' = 0,7937 x' = 50 % du produit dissout		107 - 34 sec = 73 sec	110 - 38 sec = 72 sec	106 - 39 sec = 67 sec
y' = 0 x' = temps de dissolution complète		389 - 34 sec = 355 sec	387 - 38 sec = 349 sec	367 - 39 sec = 328 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	10,0880 ml	9,5489 ml	10,2884 ml
	s	0,111190 ml	0,384102 ml	0,077981 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm$ 0,21 ml	$\pm$ 0,74 ml	$\pm$ 0,15 ml

Nous avons reporté x' et y' sur un graphique (voir figure 27) et avons constaté que vers la fin de la dissolution il y avait un éloignement des points par rapport à la droite de régression moyenne ($y' = 1,1081 - 0,0029 x'$ calculé par HP 9866A). Cet éloignement provenait du changement de la forme des particules et de la diminution de la substance dans la cellule de dissolution (43). Puisque ce phénomène s'est produit après la dissolution de 95 % du produit, l'extrapolation restait valable (43).

Figure 27

Vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage I



- Détermination 1
- Détermination 2
- Détermination 3

Tableau 47. % du produit non dissout
correspondant à $\sqrt[3]{m_t/m_o}$

%	$\sqrt[3]{m_t/m_o}$
100	1,0
90	0,96549
80	0,92832
70	0,88790
60	0,84343
50	0,79370
40	0,73681
30	0,66943
20	0,58480
10	0,46570
5	0,36840
0	0,00000

Tableau 48. Détermination de la vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage II.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
38	1	10,0237	20	0,183	0,182	0,9964
	2	9,8003		0,210	0,210	0,9959
	3	9,8220		0,207	0,208	0,9959
76	1	9,9646	100	0,642	0,642	0,9257
	2	9,6545		0,669	0,669	0,9243
	3	9,7203		0,604	0,603	0,9315
114	1	9,9075	100	0,720	0,718	0,8314
	2	9,7732		0,896	0,897	0,8043
	3	9,5823		0,915	0,915	0,8137
152	1	9,7709	100	0,638	0,636	0,7268
	2	9,7017		0,644	0,644	0,6903
	3	9,7627		0,670	0,670	0,6967
190	1	10,0713	100	0,478	0,476	0,6192
	2	9,9019		0,440	0,440	0,5811
	3	9,8250		0,460	0,460	0,5852
228	1	9,6747	50	0,638	0,638	0,5228
	2	9,6505		0,560	0,560	0,4843
	3	9,7243		0,594	0,594	0,4820
266	1	9,7771	50	0,410	0,409	0,4344
	2	9,8397		0,360	0,360	0,3912
	3	9,6176		0,382	0,382	0,3830
304	1	9,8247	50	0,260	0,260	0,3518
	2	9,7174		0,225	0,227	0,2999
	3	9,7466		0,242	0,242	0,2749

Tableau 49. Résultats du tableau 48.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		- 0,99900	- 0,99881	- 0,99890
"t" calculé "t" 0,001 (6)		54,9966 3,959	50,3291 3,959	52,3629 3,959
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1047$ $- 0,0025 x'$	$y' = 1,1075$ $- 0,0027 x'$	$y' = 1,1219$ $- 0,0028 x'$
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		41 sec	39 sec	43 sec
$y' = 0,7937$ $x' = 50 \%$ du produit dissout		124 - 41 sec = 83 sec	116 - 39 sec = 77 sec	117 - 43 sec = 74 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		440 - 41 sec = 399 sec	410 - 39 sec = 371 sec	402 - 43 sec = 359 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	9,8768 ml	9,7549 ml	9,7251 ml
	s	0,1377 ml	0,0897 ml	0,0871 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,27$ ml	$\pm 0,17$ ml	$\pm 0,17$ ml

Tableau 50.- Détermination de la vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage III.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$
				y_1	y_2	y'_i
38	1	9,9290	20	0,146	0,146	0,9972
	2	10,1112		0,158	0,158	0,9968
	3	9,9089		0,140	0,139	0,9973
76	1	9,7761	100	0,560	0,558	0,9376
	2	9,9566		0,436	0,440	0,9501
	3	9,8509		0,538	0,537	0,9360
114	1	9,7880	100	0,860	0,858	0,8272
	2	9,7809		0,662	0,662	0,8703
	3	9,8472		0,813	0,812	0,8360
162	1	9,8515	100	0,643	0,643	0,7191
	2	9,8014		0,558	0,556	0,7796
	3	9,9814		0,662	0,664	0,7253
190	1	9,9558	100	0,456	0,456	0,6158
	2	9,8137		0,496	0,496	0,7005
	3	9,7351		0,470	0,470	0,6231
228	1	9,7482	100	0,612	0,611	0,5221
	2	9,7915		0,825	0,824	0,6035
	3	9,7754		0,650	0,648	0,5251
266	1	9,8910	100	0,406	0,406	0,4330
	2	9,8019		0,588	0,588	0,5086
	3	9,8016		0,441	0,440	0,4291
304	1	9,7717	100	0,264	0,266	0,3482
	2	9,9604		0,402	0,402	0,4135
	3	9,8323		0,291	0,290	0,3299

Tableau 51. Résultats du tableau 50.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélacion r		- 0,99661	- 0,99667	- 0,99873
"t" calculé "t" 0,001 (6)		46,5367	29,9618	48,5762
		3,959	3,959	3,959
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression y' = a + b x'		y' = 1,1081 - 0,0025 x'	y' = 1,1138 - 0,0022 x'	y' = 1,1182 - 0,0026 x'
le temps de latence y' = 1 x' = t _h		42 sec	50 sec	45 sec
y' = 0,7937 x' = 50 % du produit dissout		124 - 42 sec = 82 sec	142 - 50 sec = 92 sec	125 - 45 sec = 80 sec
y' = 0 x' = temps de dissolution complète		437 - 42 sec = 395 sec	495 - 50 sec = 345 sec	432 - 45 sec = 387 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	9,8389 ml	9,8772 ml	9,8416 ml
	s	0,0792 ml	0,1195 ml	0,0771 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm$ 0,15 ml	$\pm$ 0,23 ml	$\pm$ 0,15 ml

Nous avons comparé les temps de dissolution de ces 3 charges de produit séché dans le lit fluidisé avec une analyse de variance.

Tableau 52. Temps de dissolution complète

Détermination	Séchage I	Séchage II	Séchage III
1	355 sec	399 sec	395 sec
2	349 "	371 "	345 "
3	328 "	359 "	387 "
$\bar{t}$	344 "	376 "	375 "

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$F_{\text{calculé}} = 2,2857 < F_{0,05} (2;6) = 5,143$$

on accepte H_0

Les temps de dissolution ne diffèrent pas significativement.

II.3.2.6.- Conclusion

Le séchage du (+)-cyanidanol-3 dans le lit fluidisé a donné des résultats chimiquement très concluants. Après que le procédé ait été mis au point, il a permis de travailler d'une façon reproductible et d'obtenir un produit présentant des caractéristiques physiques semblables d'une charge à l'autre.

Cependant, en examinant la taille et la distribution des particules, la densité, la quantité d'air par volume de produit, et en tenant compte de l'absence de propriétés d'écoulement, nous sommes arrivés à la conclusion qu'il n'était pas possible d'effectuer par méthode directe la production de formes galéniques telles que comprimés ou capsules.

Nous avons déjà mentionné que le produit sortant de l'essoreuse à couteau avait l'aspect d'un granulé très régulier : lors du raclage du produit pour décharger l'essoreuse, le couteau produisait une sorte de compression des particules. Mais, à cause de leur mauvaise cohésion, ces amas de particules se sont défaits par usure lors du mouvement produit dans le lit fluidisé.

Afin d'éviter l'usure des amas et la formation de poudre fine, nous avons décidé d'utiliser un autre type de séchoir dans lequel le produit à sécher ne serait pas en mouvement. Il était possible de choisir des armoires-séchoirs à courant d'air chauffé, donc d'effectuer le séchage par convection. Mais dans ce cas, notre produit, à cause de la présence des molécules d'eau d'hydratation, risquait de séjourner longtemps dans le séchoir et cela pouvait augmenter les risques d'oxydation. Pour diminuer ces risques, il fallait remplacer l'air chaud par un gaz inerte chauffé tel que l'azote, ce qui compliquait beaucoup l'installation et rendait le procédé de séchage non rentable. Une autre possibilité était d'utiliser une armoire-séchoir par conduction, si possible sous vide.

C'est cette dernière possibilité que nous avons choisie. Nous avons donc décidé d'essayer un séchoir sous vide, en espérant ainsi diminuer l'usure des amas résultant du raclage du produit essoré.

II.3.3.- Séchage du (+)-cyanidanol-3 dans un séchoir sous vide.

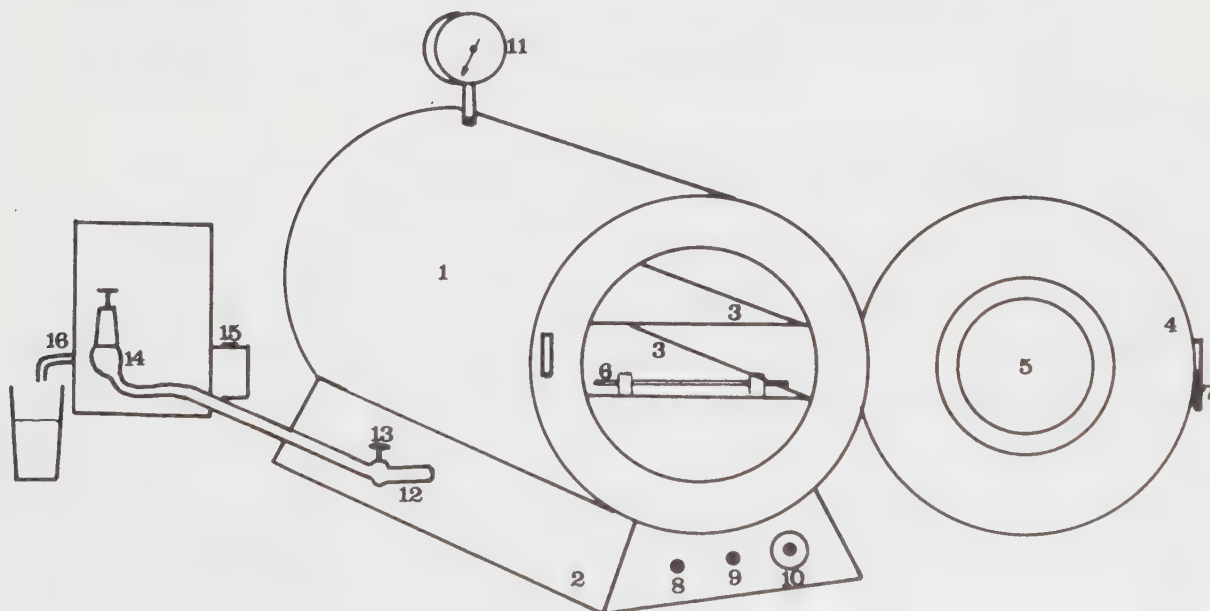
II.3.3.1.- Principe du séchoir sous vide.

Le principe du séchage des produits dans les séchoirs sous vide est basé sur le fait que le degré de volatilité d'un solvant est inversement proportionnel à la pression de l'air ambiant (21). Pour des substances thermolabiles, il est possible d'effectuer le séchage sous vide même à la température ambiante. L'augmentation de la température de séchage transmise au produit par conduction accélère le séchage. L'absence de l'air (oxygène) diminue le risque d'oxydation du produit.

II.3.3.2.- Description et fonctionnement du séchoir sous vide.

Appareillage : séchoir sous vide *Heraeus*, modèle *RVT 500*.

Figure 28



1. Chambre de séchage cylindrique
2. Socle métallique supportant la chambre de séchage
3. 2 claies d'une surface utile de 5820 cm² au total (nous avons fait faire des claies en tôle d'acier inoxydable perforées de trous de 0,75 mm.)

4. Porte du séchoir à fermeture hermétique
5. Fenêtre d'inspection de la chambre de séchage
6. Thermomètres visibles de la fenêtre d'inspection
7. Poignée de verrouillage de la porte
8. Interrupteur de chauffage
9. Lampe-témoin de chauffage
10. Bouton de réglage thermostatique étalonné en °C
11. Manomètre servant à mesurer le vide de 760 à 0 mm de mercure
12. Raccordement de la chambre à la pompe à vide
13. Robinet à trois voies
14. Robinet de raccordement de la pompe à vide
15. Interrupteur de la pompe à vide
16. Sortie de la pompe.

II.3.3.3.- Essais de séchage du (+)-cyanidanol-3 avec le séchoir sous vide.

Caractéristiques du produit à sécher.

humidité totale	65,83 % H ₂ O d.b.
humidité liée : tétrahydrates	24,80 % H ₂ O d.b.
monohydrate	6,20 % H ₂ O d.b.
humidité optimale du produit après séchage	3,50 % H ₂ O d.b.

Quantité optimale du produit à sécher.

Nous avons choisi ce modèle de séchoir sous vide à cause de sa capacité qui est égale à celle du séchoir en lit fluidisé. Ceci nous a permis d'établir une comparaison des caractéristiques physiques et chimiques du produit séché avec ces deux procédés.

Nous avons chargé le séchoir en étalant environ 8,3 kg de produit humide sur les 2 claies en une couche régulière d'une épaisseur de 3 cm.

En prenant 8291,5 g de (+)-cyanidanol-3 à 65,83 % H₂O d.b., on obtient 5175 g de (+)-cyanidanol-3 à 3,50 % H₂O d.b.

Conditions de séchage.

Nous avons d'abord étudié les 2 paramètres suivants qui ont une influence directe sur le séchage :

Vide -----

La pompe à vide mue par un moteur électrique triphasé est reliée à la chambre de séchage par un tuyau souple. Quelques essais à blanc ont démontré que lorsqu'on laisse la pompe enclenchée, la pression à l'intérieur de la chambre de séchage s'abaisse de 760 à 20 mm de mercure, ce qui est le vide maximum qu'on peut obtenir avec cet équipement. Il n'a malheureusement pas été possible de varier le vide pour étudier son influence sur le séchage. Par conséquent, nos essais ont tous été effectués à une pression de 20 mm de mercure.

Choix de la température de séchage -----

Nous avons effectué des essais avec les températures de 30, 40, 50, 70 et 90°C, en prenant 1/10ème de la quantité optimale pour notre séchoir, c'est-à-dire 830 g (quantité arrondie de 829,15 g).

L'humidité du produit au cours du séchage a été déterminée de la façon suivante :

- le produit étalé sur les claies a été pesé (A)
- les tares des claies ont été soustraites (A - B)
- le poids de la substance anhydre a été calculé en fonction de l'humidité initiale (C)
- l'humidité du produit a été calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$\frac{[(A - B) - C] \cdot 2}{10} = \% \text{ H}_2\text{O d.b.}$$

La détermination de l'humidité par le poids nous a permis de connaître l'humidité moyenne de notre produit, ce qui n'aurait pas été le cas avec l'appareil *Brabender* ou la méthode de *Karl-Fischer*. En effet,

Tableau 53. Etude de la température de séchage.

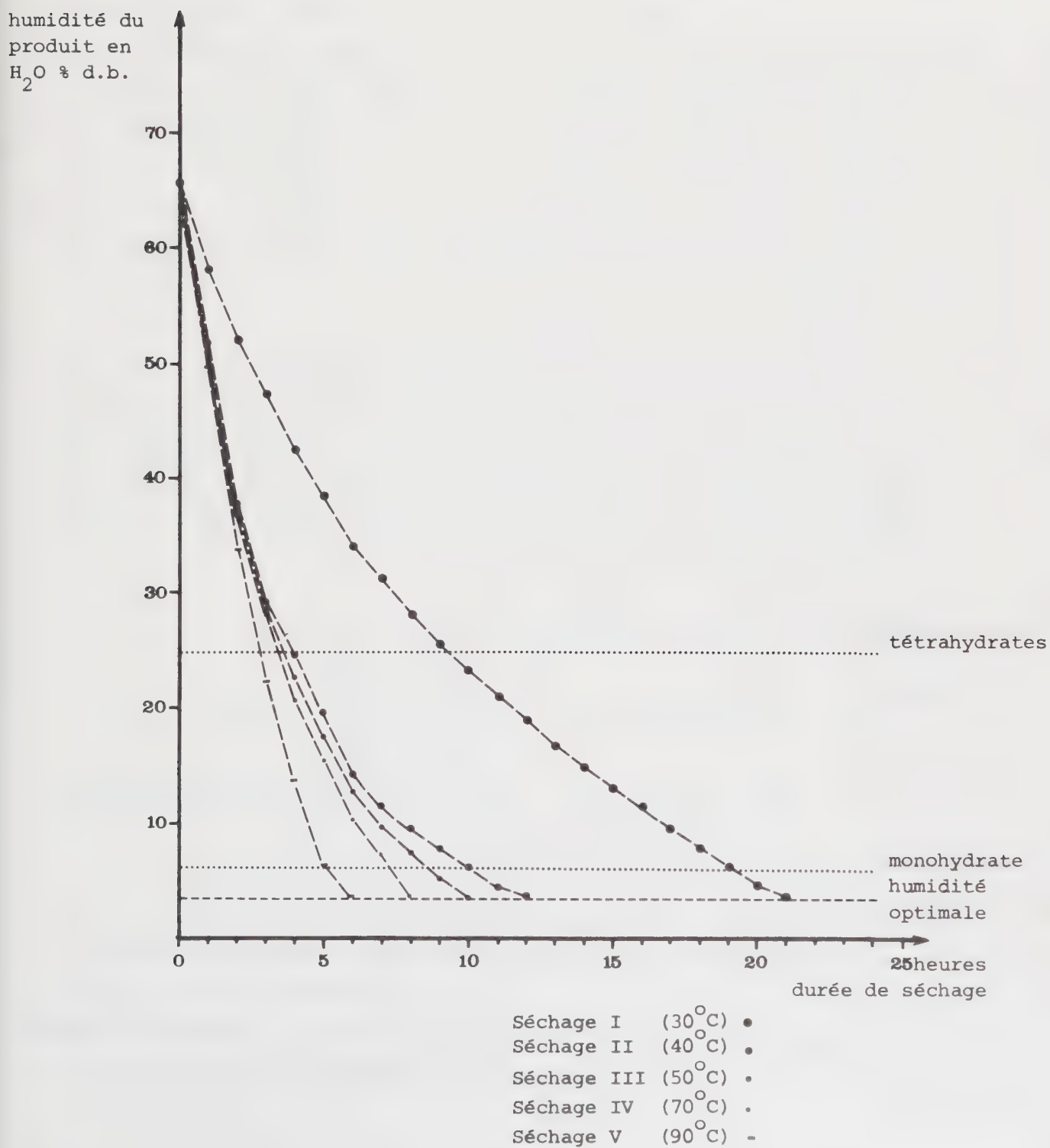
		0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	9 h	10h	11h	12h	13h	14h*	15h	16h	17h	18h	19h	20h	21h
Séchage I	(A)	-	32	30	30	29	28	30	30	31	30	29	30	30	30	31	32	31	30	30	31	30	31
	(B)	830	790	760	737	713	693	671	657	641	629	617	605	595	584	574	566	559	548	540	532	524	518
	(C)	66,0	58,0	52,0	47,4	42,6	38,6	34,2	31,4	28,2	25,8	23,4	21,0	19,0	16,8	14,8*	13,2	11,8	9,6	8,0	6,4	4,8	3,6
Séchage II	(A)	-	44	43	41	40	39	40	41	42	41	40	40	40									
	(B)	830	758	688	646	623	599	570	557	548	539	531	523	518									
	(C)	66,0	51,6	37,6	29,2	24,6	19,8	14,0	11,4	9,6	7,8	6,2	4,6	3,6									
Séchage III	(A)	-	54	53	51	50	50	49	48	50	50	50											
	(B)	830	755	685	643	613	588	562	549	537	527	518											
	(C)	66,0	51,0	37,0	28,6	22,6	17,6	12,4	9,8	7,4	5,4	3,6											
Séchage IV	(A)	-	69	70	71	70	68	71	70	71													
	(B)	830	754	683	640	604	578	552	537	518													
	(C)	66,0	50,8	36,6	28,0	20,8	15,6	10,4	7,4	3,6													
Séchage V	(A)	-	85	88	90	90	92	91															
	(B)	830	747	670	611	569	532	519															
	(C)	66,0	49,4	34,0	22,2	13,8	6,4	3,8															

(A) température de séchage °C
(B) poids du produit g
(C) humidité calculée % H₂O d.b.

* interruption
** oxydation du produit

Figure 29

Etude de la température de séchage
dans le séchoir sous vide



avec ces dernières méthodes, l'échantillonnage aurait causé des variations de détermination importantes, le séchage ne pouvant se faire d'une façon régulière à cause de la couche de 3 cm d'épaisseur.

Interprétation des résultats

Le séchage I effectué à une température de 30°C a duré 21 heures tandis que l'essai V à la température de 90°C a permis d'atteindre l'humidité optimale en 6 heures. Cependant, à partir de la 2ème heure du séchage V, la substance a pris une coloration rose-rouge. Cette oxydation était certainement due au fait que nous avons interrompu le séchage toutes les heures pour contrôler l'humidité du produit, sans prendre la précaution d'introduire un gaz inerte (N_2) à la place de l'air (O_2) sur le produit humide et chaud.

En examinant les courbes de séchage de la figure 29, nous voyons que l'humidité libre s'est évaporée sans danger d'oxydation à 70°C presque aussi rapidement qu'à 90°C. Nous avons donc décidé de répéter l'expérience en employant une température de 70°C pendant 4 heures pour évaporer l'humidité libre et en continuant le séchage à 90°C jusqu'à l'humidité optimale.

Extrapolation du procédé à l'échelle pilote.

<u>Séchage VI</u>	Vide	: 20 mm de mercure
	Température	: 70°C pendant 4 h puis 90°C jusqu'à l'humidité optimale
	Quantité de produit	: 830 g en une épaisseur de couche de 3 cm
<u>Séchage VII</u>	Vide	: 20 mm de mercure
	Température	: 70°C pendant 4 h puis 90°C jusqu'à l'humidité optimale
	Quantité de produit	: 1660 g (1/5ème de la quantité optimale) en une épaisseur de couche de 3 cm

Séchage VIII Vide : 20 mm de mercure
 Température : 70°C pendant 4 h puis 90°C jusqu'à
 l'humidité optimale
 Quantité de produit : 8300 g (quantité optimale) en une
 épaisseur de couche de 3 cm

Tableau 54. Etude de la température de séchage.

		0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	9 h
Séchage VI	(A)	-	68	70	72	73	89	90	92		
	(B)	830	754	685	639	598	563	531	517		
	(C)	66,0	50,8	37,1	27,8	19,6	12,6	6,2	3,4		
Séchage VII	(A)	-	70	72	71	73	91	90	92	95	
	(B)	1660	1538	1418	1302	1210	1142	1090	1062	1036	
	(C)	65,0	53,8	41,8	30,2	21,0	14,2	9,0	6,2	3,6	
Séchage VIII	(A)	-	68	70	71	74	90	92	93	92	90
	(B)	8300	7875	7360	6905	6430	6070	5735	5495	5305	5173
	(C)	66,0	57,5	47,2	38,1	28,6	21,4	14,7	9,9	6,1	3,5

(A) température de séchage °C.

(B) poids du produit g.

(C) humidité calculée % H₂O d.b.

Interprétation des résultats

Les courbes du graphique de la figure 30 peuvent être interprétées de la façon suivante :

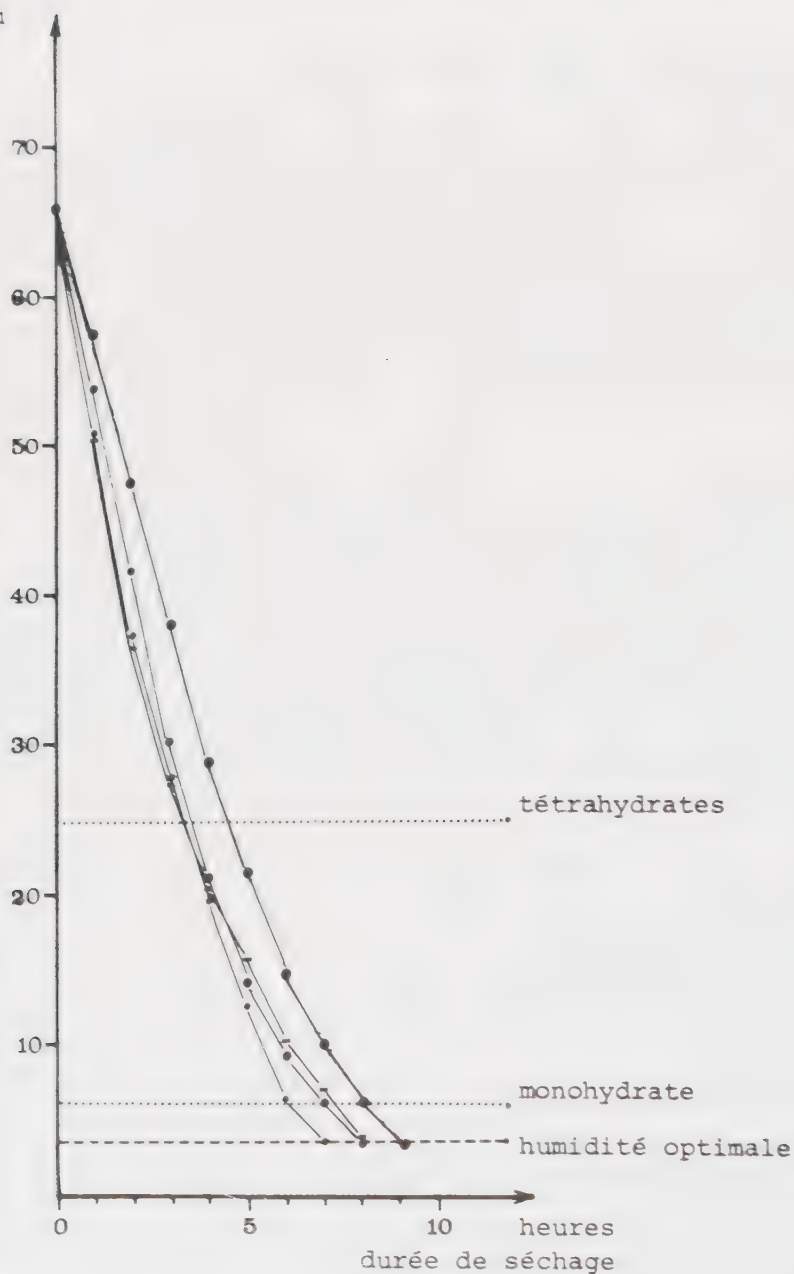
- Le programme de température de 70°C puis 90°C a réduit la durée de séchage (séchage VI).

- Le fait de doubler la quantité de produit (1660 g, séchage VII) n'a augmenté la durée de séchage que d'une heure.

Figure 30

Etude de la température de séchage
dans le séchoir sous vide

humidité du
produit en
H₂O % d.b.



- séchage IV (70°C) 830 g
- séchage VI (70 - 90°C) 830 g
- séchage VII (70 - 90°C) 1660 g
- séchage VIII (70 - 90°C) 8300 g

- En augmentant la quantité de produit de 10 fois (8300 g, séchage VIII), la durée de séchage n'a été prolongée que de 2 heures.

II.3.3.4.- Caractéristiques physiques et chimiques du (+)-cyanidanol-3 séché dans le séchoir sous vide.

II.3.3.4.1.- Influence de la température de séchage du produit sur la taille et distribution des particules (Alpine 200).

Pour déterminer la durée optimale de fractionnement, nous avons effectué un calibrage avec chaque tamis selon la méthode et le mode opératoire décrits dans les pages 93 à 96.

Tableau 55. Durée optimale de fractionnement.

Ouverture de mailles des tamis en μ 0	Durée optimale de fractionnement en min	Vide : mm d'eau
32	40	250
50	25	250
100	5	100
200	5	100
400	5	100
630	5	100

Les résultats de l'analyse de la taille et distribution des produits séchés lors des 5 premiers séchages figurent dans le tableau 56.

Tableau 56. Contrôle de la taille et distribution des particules du
(+)-cyanidanol-3 séché dans le séchoir sous vide.

Ouverture de mailles des tamis	Refus pesé sur les tamis	Limites de taille des particules passées à travers le tamis (D_t)	Quantité de produit passée à travers le tamis				Coefficient de variation $s/\bar{x} \%$
			g	% g	Σ % g	Σ % g moyenne	
μ	g	μ					
Séchage I (30°C)							
32	14,92	0 - 32	35,08	70,16	70,16	70,04	0,24
	15,04		34,96	69,92	69,92		
50	2,84	32 - 50	12,08	24,16	94,32	94,24	0,12
	2,92		12,12	24,24	94,16		
100	2,00	50 - 100	0,84	1,68	96,00	95,88	0,18
	2,12		0,80	1,60	95,76		
200	1,21	100 - 200	0,79	1,58	97,58	97,38	0,29
	1,41		0,71	1,42	97,18		
400	0,53	200 - 400	0,68	1,36	98,94	98,86	0,11
	0,61		0,80	1,60	98,78		
630	0,00	400 - 630	0,53	1,06	100,00	100,00	-
	0,00		0,61	1,22	100,00		
Séchage II (40°C)							
32	24,36	0 - 32	25,64	51,28	51,28	51,32	0,11
	24,32		25,68	51,36	51,36		
50	4,37	32 - 50	19,99	39,98	91,26	91,07	0,29
	4,56		19,76	39,52	90,88		
100	2,55	50 - 100	1,82	3,64	94,90	95,10	0,29
	2,35		2,21	4,42	95,30		
200	1,43	100 - 200	1,12	2,24	97,14	97,29	0,22
	1,28		1,07	2,14	97,44		
400	0,59	200 - 400	0,84	1,68	98,82	98,72	0,14
	0,69		0,59	1,18	98,62		
630	0,00	400 - 630	0,59	1,18	100,00	100,00	-
	0,00		0,69	1,38	100,00		
Séchage III (50°C)							
32	28,27	0 - 32	21,73	43,46	43,46	43,52	0,19
	28,21		21,79	43,58	43,58		
50	4,33	32 - 50	23,94	47,88	91,34	91,28	0,10
	4,39		23,82	47,64	91,22		
100	2,59	50 - 100	1,74	3,48	94,82	94,96	0,10
	2,66		1,73	3,46	94,68		
200	1,32	100 - 200	1,27	2,54	97,36	97,30	0,09
	1,38		1,28	2,56	97,24		
400	0,54	200 - 400	0,78	1,56	98,92	98,69	0,33
	0,77		0,61	1,22	98,46		
630	0,00	400 - 630	0,54	1,08	100,00	100,00	-
	0,00		0,77	1,54	100,00		

Séchage IV (70°C)							
32	32,55	0 - 32	17,45	34,90	34,90	34,76	0,57
	32,69		17,31	34,62	34,62		
50	7,01	32 - 50	25,54	51,08	85,98	85,92	0,10
	7,07		25,62	51,24	85,86		
100	3,57	50 - 100	3,44	6,88	92,86	92,90	0,06
	3,53		3,54	7,08	92,94		
200	1,67	100 - 200	1,90	3,80	96,66	96,72	0,09
	1,61		1,92	3,84	96,78		
400	0,72	200 - 400	0,95	1,90	98,56	98,74	0,25
	0,54		1,07	2,14	98,92		
630	0,00	400 - 630	0,72	1,44	100,00	100,00	-
	0,00		0,54	1,08	100,00		
Séchage V (90°C)							
32	30,93	0 - 32	19,07	38,14	38,14	38,33	0,70
	30,74		19,26	38,52	38,52		
50	11,34	32 - 50	19,59	39,18	77,32	77,20	0,22
	11,46		19,28	38,56	77,08		
100	5,95	50 - 100	5,39	10,78	88,10	88,16	0,10
	5,89		5,57	11,14	88,22		
200	2,84	100 - 200	3,11	6,22	94,32	94,52	0,30
	2,64		3,25	6,50	94,72		
400	0,72	200 - 400	2,12	4,24	98,56	98,34	0,32
	0,94		1,70	3,40	98,12		
630	0,00	400 - 630	0,72	1,44	100,00	100,00	-
	0,00		0,94	1,88	100,00		

Interprétation des résultats

Sur la représentation graphique des résultats de l'analyse de la taille et distribution des particules (voir figure 31), nous retrouvons les 2 distributions distinctes que nous avons remarquées pour le produit séché dans le lit fluidisé.

L'absence de mouvement des particules pendant le séchage dans le séchoir sous vide n'a pas résulté en une grande différence de la distribution des particules. En revanche, l'emploi de températures de séchage plus élevées a diminué la fraction des particules inférieures à 50 μ (voir tableau 57).

Figure 31

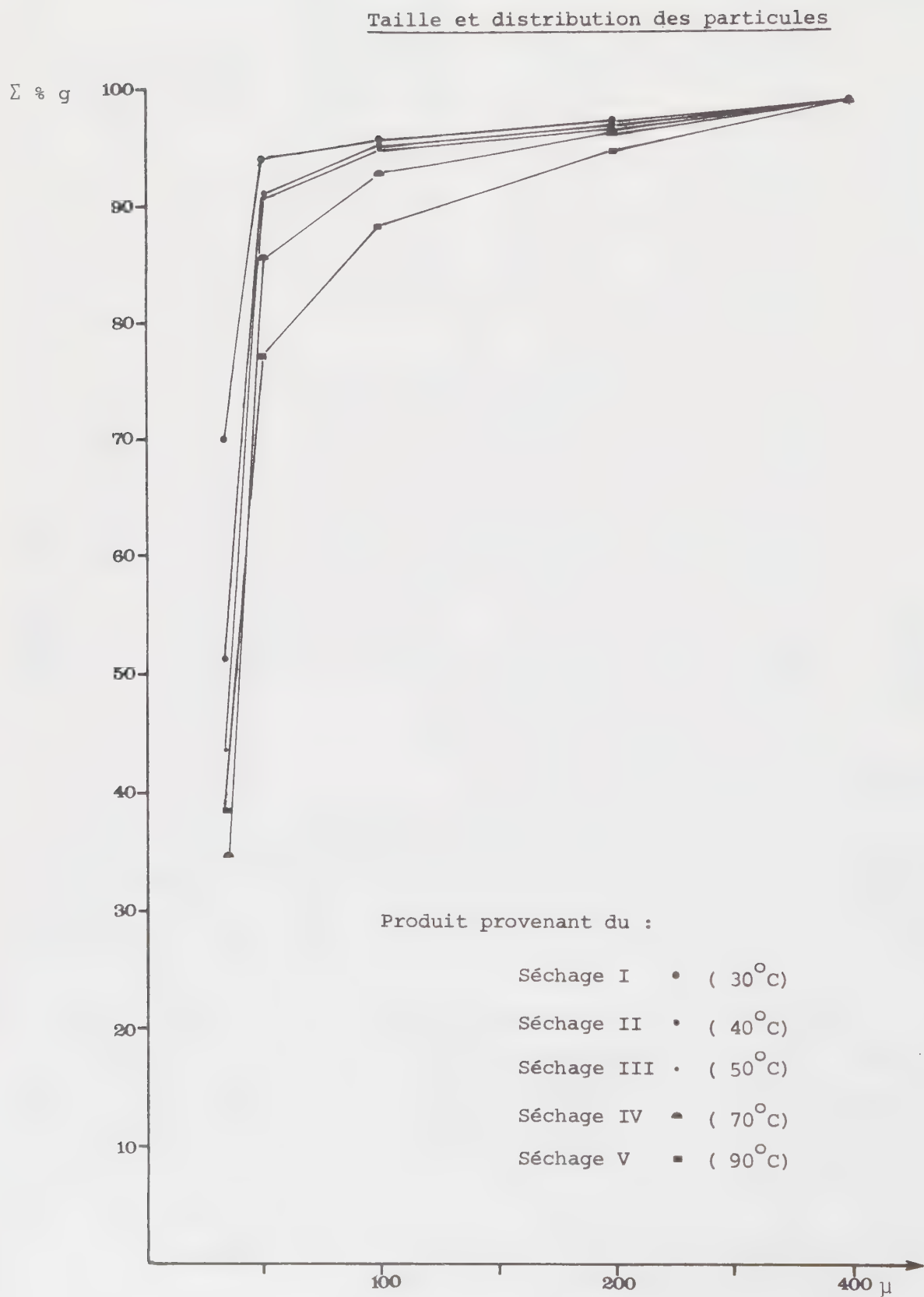


Tableau 57. Comparaison de la fraction des particules inférieures à 50 μ .

Produit séché dans le lit fluidisé	Produit séché dans le séchoir sous vide
Séchage I : 96,16 %	Séchage I à 30°C : 94,24 %
Séchage II : 94,00 %	Séchage II à 40°C : 91,07 %
Séchage III : 94,15 %	Séchage III à 50°C : 91,28 %
	Séchage IV à 70°C : 85,92 %
	Séchage V à 90°C : 77,20 %

Le fait d'utiliser des températures élevées dans le séchoir sous vide a permis de réduire d'une part la fraction des particules inférieures à 50 μ et d'autre part la durée du séchage.

II.3.3.4.2.- Contrôles d'activité optique.

(selon appareillage et mode opératoire décrits dans les pages 61 et 62).

Tableau 58. Résultats des contrôles d'activité optique.

Prise d'échan- tillon	Humidité moyenne du produit % H ₂ O d.b.	Correction du poids par humidité (Q)	Mesure de la solution [α] ₅₈₉	Activité optique		
				calculée	$\bar{x}$	s/ $\bar{x}$ %
<u>Séchage VII</u>		8,7032 g	+ 2,563 + 2,571 + 2,575	+ 14,72 + 14,77 + 14,79	+ 14,76	0,24 %
9,000 g	3,41 %					
<u>Séchage VIII</u>		8,6872 g	+ 2,574 + 2,581 + 2,571	+ 14,81 + 14,85 + 14,79	+ 14,81	0,20 %
9,000 g	3,60 %					

Les résultats obtenus sont comparables d'une part entre les séchages VII et VIII, et d'autre part entre ces séchages et le produit séché

dans le lit fluidisé. On peut également conclure qu'il n'y a pas eu de transformation du (+)-cyanidanol-3 en ses stéréoisomères.

II.3.3.4.3.- Contrôles du produit par CCM

(selon le mode opératoire des pages 63 et 64).

Tableau 59.

	Distances		Calcul de Rf. $\frac{A}{D}$
	Point de départ - spot en cm (A)	Point de départ - ligne de front en cm (D)	
Témoin 1	9,5 cm	14,4 cm	0,65
Témoin 2	8,6 cm	13,6 cm	0,63
Séchage VII	8,8 cm	13,6 cm	0,65
Séchage VIII	8,9 cm	13,6 cm	0,65

Un seul spot, les Rf très similaires à ceux des témoins, l'absence de traînées et d'autres taches sont les éléments qui nous ont permis de supposer que le séchage par ce procédé n'a pas dégradé le produit.

II.3.3.4.4.- Humidité du produit séché.

(déterminée selon la méthode de *Karl-Fischer*)

Tableau 60.

Prise d'échan- tillon	RKF	Facteur RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$	s/ $\bar{x}$
<u>Séchage VII</u>						
355 mg	2,17 ml	5,28	11,45 mg	3,33 %	3,39	1,49 %
321 mg	2,03 ml	"	10,71 mg	3,45 %		
342 mg	2,12 ml	"	11,19 mg	3,38 %		
309 mg	1,93 ml	"	10,19 mg	3,41 %		
<u>Séchage VIII</u>						
298 mg	2,02 ml	5,28	10,66 mg	3,70 %	3,62	1,69 %
336 mg	2,21 ml	"	11,66 mg	3,59 %		
321 mg	2,14 ml	"	11,30 mg	3,64 %		
345 mg	2,25 ml	"	11,88 mg	3,56 %		

Il n'y a pas de différence significative entre les séchages VII et VIII, et les résultats sont très proches de l'humidité optimale.

II.3.3.4.5.- Contrôle de la taille et distribution des particules

Tableau 61. du (+)-cyanidanol-3 séché dans le séchoir sous vide.

Ouverture de mailles des tamis	Refus pesé sur les tamis	Limites de taille des particules passées à travers le tamis (D _t)	Quantité de produit passée à travers le tamis				
			g	% g	Σ % g	Σ % g moyenne	Coefficient de variation s/ $\bar{x}$ %
μ	g	μ					
70 - 90°C							
Séchage VI	830 g						
		0 - 32	17,07 17,26	34,14 34,52	34,14 34,52	34,44	0,78
32	32,93 32,74	32 - 50	25,06 25,13	50,12 50,26	84,26 84,78	84,52	0,43
50	7,87 7,61	50 - 100	3,88 3,78	7,76 7,56	92,02 92,34	92,18	0,24
100	3,99 3,83	100 - 200	2,20 2,20	4,40 4,40	96,42 96,74	96,58	0,23
200	1,79 1,63	200 - 400	1,23 0,92	2,46 1,84	98,88 98,58	98,73	0,21
400	0,56 0,71	400 - 630	0,56 0,71	1,12 1,42	100,00 100,00	100,00	-
630	0,00 0,00						
70 - 90°C							
Séchage VII	1660 g						
		0 - 32	16,96 17,51	33,92 35,02	33,92 35,02	34,47	2,25
32	33,04 32,49	32 - 50	24,98 25,01	49,96 50,02	83,88 85,04	84,46	0,97
50	8,06 7,48	50 - 100	4,05 3,69	8,10 7,38	91,98 92,42	92,20	0,34
100	4,01 3,79	100 - 200	2,12 2,11	4,24 4,22	96,22 96,64	96,43	0,31
200	1,89 1,68	200 - 400	1,20 1,10	2,40 2,20	98,62 98,84	98,73	0,16
400	0,69 0,58	400 - 630	0,69 0,58	1,38 1,16	100,00 100,00	100,00	-
630	0,00 0,00						
70 - 90°C							
Séchage VIII	8300 g						
		0 - 32	17,11 17,38	34,22 34,76	34,22 34,76	34,49	1,10
32	32,89 32,62	32 - 50	24,94 25,53	49,88 51,06	84,10 85,82	84,96	1,43
50	7,95 7,09	50 - 100	3,86 3,41	7,72 6,82	91,82 92,64	92,23	0,63
100	4,09 3,68	100 - 200	2,40 2,14	4,80 4,28	96,62 96,92	96,77	0,22
200	1,69 1,54	200 - 400	0,93 0,93	1,86 1,86	98,48 98,78	98,63	0,21
400	0,76 0,61	400 - 630	0,76 0,61	1,52 1,22	100,00 100,00	100,00	-
630	0,00 0,00						

Nous avons obtenu une reproductibilité du point de vue de la taille et distribution des particules avec les produits provenant des séchages VI, VII et VIII.

II.3.3.4.6.- Vitesse de dissolution.

(selon appareillage et mode opératoire décrits dans les pages 104 - 115).

Tableau 62. Détermination de la vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage VI.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
38	1	10,2925	20	0,258	0,260	0,9946
	2	10,2678		0,545	0,545	0,9885
	3	10,4074		0,241	0,242	0,9949
76	1	10,3736	100	0,692	0,691	0,9142
	2	10,2057		0,612	0,612	0,9184
	3	10,4082		0,672	0,672	0,9168
114	1	10,2538	100	0,833	0,833	0,7945
	2	10,2402		0,780	0,780	0,8089
	3	10,3320		0,832	0,832	0,7971
152	1	10,2808	100	0,594	0,594	0,6802
	2	10,3012		0,588	0,589	0,7006
	3	10,2071		0,590	0,590	0,6855
190	1	10,2577	100	0,422	0,422	0,5677
	2	10,2805		0,414	0,413	0,5986
	3	10,3448		0,418	0,418	0,5754
228	1	10,0410	50	0,545	0,545	0,4630
	2	10,3380		0,552	0,553	0,5028
	3	10,2391		0,544	0,544	0,4724
266	1	10,3255	50	0,352	0,350	0,3539
	2	10,0763		0,352	0,352	0,4186
	3	10,3672		0,358	0,356	0,3665
304	1	10,1483	50	0,224	0,224	0,2175
	2	10,2744		0,238	0,238	0,3322
	3	10,3297		0,229	0,229	0,2399

Tableau 63. Résultats du tableau 62.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		- 0,99913	- 0,99889	- 0,99932
"t" calculé		58,9505	52,0917	66,8235
"t" 0,001 (6)		3,959	3,959	3,959
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1240$ $- 0,0029 x'$	$y' = 1,0932$ $- 0,0025 x'$	$y' = 1,1197$ $- 0,0029 x'$
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		42 sec	36 sec	41 sec
$y' = 0,7937$ $x' = 50 \%$ du produit dissout		112 - 42 sec = 70 sec	117 - 36 sec = 81 sec	114 - 41 sec = 73 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		383 - 42 sec = 341 sec	430 - 36 sec = 394 sec	391 - 41 sec = 350 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	10,2591 ml	10,2480 ml	10,3294 ml
	s	0,1154 ml	0,0796 ml	0,0727 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,22$ ml	$\pm 0,15$ ml	$\pm 0,14$ ml

Tableau 64. Détermination de la vitesse de dissolution du produit provenant de l'essai de séchage VII.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
38	1	9,9492	20	0,272	0,271	0,9945
	2	10,0481		0,256	0,256	0,9929
	3	10,0743		0,347	0,347	0,9948
76	1	10,0032	100	0,582	0,580	0,9306
	2	9,9808		0,612	0,612	0,9220
	3	9,9610		0,640	0,638	0,9274
114	1	9,7505	100	0,890	0,890	0,8139
	2	9,8680		0,878	0,877	0,8097
	3	9,8509		0,836	0,836	0,8100
152	1	9,9665	100	0,634	0,638	0,7013
	2	9,9215		0,636	0,635	0,7032
	3	9,8782		0,606	0,605	0,6967
190	1	9,9074	100	0,440	0,440	0,5964
	2	9,9675		0,437	0,437	0,6022
	3	9,9898		0,425	0,425	0,5902
228	1	9,8811	50	0,585	0,584	0,4984
	2	9,9188		0,584	0,585	0,5100
	3	9,9618		0,564	0,562	0,4889
266	1	9,9836	50	0,391	0,390	0,4012
	2	9,9230		0,382	0,383	0,4231
	3	9,8366		0,383	0,379	0,3897
304	1	9,9770	50	0,258	0,257	0,2959
	2	10,0402		0,253	0,251	0,3359
	3	9,8742		0,256	0,254	0,2765

Tableau 65. Résultats du tableau 64.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélacion r		- 0,99903	- 0,99900	- 0,99914
"t" calculé		55,6392	54,7547	59,0268
"t" 0,001 (6)		3,959	3,959	3,959
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1142$ $- 0,0027 x'$	$y' = 1,0960$ $- 0,0025 x'$	$y' = 1,1174$ $- 0,0028 x'$
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		42 sec	37 sec	42 sec
$y' = 0,7937$ $x' = 50 \%$ du produit dissout		119 - 42 sec = 77 sec	119 - 37 sec = 82 sec	117 - 42 sec = 75 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		414 - 42 sec = 372 sec	432 - 37 sec = 395 sec	405 - 42 sec = 363 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	9,9273 ml	9,9584 ml	9,9283 ml
	s	0,0821 ml	0,0628 ml	0,0820 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,16$ ml	$\pm 0,12$ ml	$\pm 0,16$ ml

Tableau 66. Détermination de la vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage VIII.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$
				y_1	y_2	y'_i
38	1	10,0501	20	0,488	0,488	0,9899
	2	9,9498		0,562	0,562	0,9885
	3	9,8436		0,642	0,642	0,9869
76	1	10,0269	100	0,685	0,686	0,9123
	2	9,9356		0,608	0,610	0,9207
	3	10,0902		0,730	0,728	0,9027
114	1	9,8591	100	0,838	0,837	0,7967
	2	10,0015		0,810	0,810	0,8077
	3	10,0117		0,790	0,790	0,7898
152	1	9,8761	100	0,596	0,596	0,6879
	2	9,8227		0,596	0,595	0,7033
	3	9,8825		0,576	0,578	0,6828
190	1	10,0879	100	0,408	0,410	0,5848
	2	10,0513		0,418	0,418	0,6036
	3	10,0117		0,396	0,394	0,5829
228	1	9,9031	50	0,533	0,533	0,4923
	2	9,8436		0,543	0,543	0,5171
	3	10,2155		0,512	0,512	0,4907
266	1	9,8875	50	0,346	0,346	0,4071
	2	9,9695		0,366	0,366	0,4360
	3	9,8887		0,329	0,328	0,4102
304	1	9,9646	50	0,218	0,217	0,3272
	2	9,9160		0,235	0,237	0,3629
	3	9,9107		0,208	0,206	0,3373

Tableau 67. Résultats du tableau 66.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélacion r		- 0,99848	- 0,99803	- 0,99804
"t" calculé		44,4693	39,0613	39,0857
"t" 0,001 (6)		3,959	3,959	3,959
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,0881$ - 0,0026 x'	$y' = 1,0839$ - 0,0024 x'	$y' = 1,0769$ - 0,0025 x'
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		34 sec	34 sec	30 sec
$y' = 0,7937$ $x' = 50 \%$ du produit dissout		114 - 34 sec = 80 sec	119 - 34 sec = 85 sec	112 - 30 sec = 82 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		424 - 34 sec = 390 sec	445 - 34 sec = 411 sec	429 - 30 sec = 399 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	9,9569 ml	9,9362 ml	9,9818 ml
	s	0,0883 ml	0,0762 ml	0,1258 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,17$ ml	$\pm 0,15$ ml	$\pm 0,24$ ml

Analyse de variance pour les temps de dissolution

Tableau 68.

Détermination	Séchage VI	Séchage VII	Séchage VIII
1	341 sec	372 sec	390 sec
2	394 "	395 "	411 "
3	350 "	363 "	399 "
$\bar{t}$	361 "	376 "	400 "

$$F_{\text{calculé}} = 3,01767 < F_{0,05} (2;6) = 5,143$$

Il n'y a pas de différence significative entre les temps de dissolution complète des essais de séchage dans le séchoir sous vide.

Analyse de variance pour les temps de dissolution des produits séchés dans le lit fluidisé et le séchoir sous vide

$$F_{\text{calculé}} = 0,2969 < F_{0,05} (2;12) = 3,885$$

Les temps de dissolution des produits séchés dans le lit fluidisé et dans le séchoir sous vide ne sont pas significativement différents.

II.3.3.5.- Conclusion.

Après le séchage de notre principe actif dans le séchoir sous vide, environ 96 % des particules (en poids) avaient une taille inférieure à 200 μ et le produit n'avait pas de propriétés d'écoulement (test effectué selon le mode opératoire de la page 100).

En calculant le volume d'air total du produit provenant de l'essai de séchage VIII, on se rend compte qu'une grande partie du volume était occupée par l'air, ce qui n'aurait pas manqué de provoquer un décalottage lors de la compression :

$$\bar{\rho}_d = 0,3831 \text{ g/ml}$$

$$\bar{\rho}_r = 1,478 \text{ g/ml}$$

$$\bar{\rho}_a = 0,6284 \text{ g/ml}$$

$$\epsilon = 1 - \frac{\rho_d}{\rho_r} = 1 - \frac{0,3831}{1,478} = 75 \%$$

L'amélioration des caractéristiques physiques des particules que nous avons espérée en utilisant le séchoir sous vide n'a pas été suffisante pour permettre une compression ou une encapsulation sans passer par une phase de granulation.

II.3.4.- Séchage par nébulisation.

II.3.4.1.- Historique (23)(44).

Le premier brevet concernant le séchage par nébulisation fut déposé aux U.S.A. en 1865. Selon la photo du dessin technique d'un autre brevet déposé en 1897, la nébulisation de la solution était effectuée par buse. Cependant, le procédé de séchage par nébulisation tel qu'il était conçu à l'époque nécessitait une dépense d'énergie trop grande, ce qui freina considérablement son développement.

En 1889, le brevet de *Thiesen* apporta une nouveauté, en ce sens qu'il remplaça la buse de nébulisation par une assiette rotative, à partir de laquelle la nébulisation de la solution se faisait par la force centrifuge. *Osborne* améliora la nébulisation en combinant les principes de la buse et de l'assiette rotative en une assiette aux canaux radiaux. Depuis, beaucoup de progrès ont été réalisés sur ce type de séchoir.

II.3.4.2.- Domaines d'utilisation.

Le procédé de séchage par nébulisation est très couramment utilisé dans l'industrie laitière, parce que les produits séchés dans ce type de séchoir ont une solubilité et un goût supérieurs à ceux qui sont séchés par d'autres méthodes.

D'autres domaines d'utilisation sont : poudres de lessive, glucose, levures, extraits de malt, café, engrais, hydroxyde d'aluminium, substances caoutchoutées, chlorure de polyvinyle, sang, plasma, vitamines, hormones, antibiotiques, extraits de substances végétales ou animales, etc.

Les séchoirs par nébulisation sont aussi utilisés pour produire certaines formes de granulés enrobés. On disperse le produit à enrober dans un acide gras fondu (souvent de l'acide stéarique). La nébulisation de cette suspension se fait à basse température, ce qui permet le durcissement des gouttelettes formées. Cette méthode est appelée *spray congealing* (46).

Nébulisation par turbine.

La solution est amenée par une pompe au sommet de la tour où une turbine tournant à grande vitesse assure la nébulisation. L'inconvénient majeur de ce principe est qu'il ne permet pas d'obtenir une granulométrie régulière. Le dispositif de nébulisation par turbine n'est absolument pas adapté aux cas où il est nécessaire d'obtenir un granulé. Lorsque la chambre de séchage est petite, du fait de la nébulisation tangentielle de la solution, il se forme aux parois de la tour un dépôt plus ou moins important. Le produit récupéré de la paroi du séchoir ne peut être utilisé à cause de son exposition de longue durée à l'air chaud.

Le séchoir à turbine ne peut donc être employé que pour l'obtention de produits ne nécessitant pas des exigences granulométriques (23).

Nébulisation par buse.

La solution est nébulisée soit de bas en haut [(b) (1)], soit de haut en bas [(b) (2)], au moyen d'une buse à pression de liquide.

Les buses à deux composants (solution et air sous pression) divisent les solutions en gouttelettes très fines, ce qui donne, après le séchage, des particules extrêmement fines. Par contre, les buses à pression de liquide permettent d'obtenir un produit sec ayant des tailles de particules plus importantes. Une distribution des tailles des particules se situant entre 100 et 600 μ peut être obtenue par des buses à haute pression de liquide. Le dispositif de nébulisation par buse permet de maîtriser parfaitement la granulométrie des produits (23).

Les caractéristiques physiques du produit séché dans un séchoir par nébulisation dépendent essentiellement du dispositif utilisé et du degré de nébulisation de la solution. Que la nébulisation de la solution soit faite par buse à pression de liquide ou par turbine, on obtient des particules sphériques.

Puisque le procédé de séchage par nébulisation est composé de deux opérations distinctes qui se succèdent - division d'une solution en gouttelettes et élimination du solvant - il convient d'étudier au préalable les paramètres suivants :

- pour la solution : solvant,
concentration de la solution,
viscosité de la solution,
tension superficielle de la solution,
température de la solution à nébuliser.
- pour le séchage : débit de la solution à nébuliser,
débit d'air chaud entrant,
température de séchage :
 - température de l'air entrant,
 - température de l'air sortant.

II.3.4.4.- Choix du dispositif de nébulisation.

En nous basant d'une part sur la littérature et d'autre part sur nos études de séchage par turbine effectuées avec d'autres substances, nous avons constaté que même en diminuant la vitesse de rotation de la turbine, en augmentant la concentration de la solution ou en baissant la viscosité de la solution par élévation de la température de la solution, il n'était pas possible d'augmenter suffisamment la taille des particules pour permettre une compression ou une encapsulation directe.

Nos essais de séchage avec d'autres substances ont démontré que le dispositif de nébulisation par buse, par contre, permettait d'augmenter la taille des particules d'une façon satisfaisante.

Nous avons donc choisi le dispositif de nébulisation par buse pour nos études de séchage du (+)-cyanidanol-3.

On trouve dans le commerce un séchoir (*Niro Mobil Minor Spray Dryer*) qui, en tant qu'appareil de laboratoire, permet d'effectuer des essais d'orien-

tation. Etant donné la petite taille de ce séchoir, il est nécessaire d'utiliser un temps de séchage aussi court que possible, afin d'éviter le collage des particules aux parois de la chambre. Il faut donc augmenter le degré de nébulisation de la solution, ce qui a pour conséquence une diminution de la taille des particules. Ce séchoir sert à sécher de petites quantités de produit en laboratoire mais ne permet en tous cas pas la transposition d'un procédé sur des séchoirs de plus grande capacité. La plupart des études publiées se réfèrent à ce modèle de faibles dimensions (1)(22)(45)(46)(47)(48).

En tenant compte de ce qui précède, nous avons choisi un séchoir plus grand, permettant de travailler par buse à pression de liquide.

II.3.4.5.- Description et fonctionnement du séchoir.

Appareillage : *Niro Spray Dryer Minor Production*. Nébulisation par dispositif de buse à pression de liquide.

- Capacité d'évaporation : 10 à 20 kg d'eau/heure selon les buses employées.
- Pression de liquide nécessaire : 3 à 10 kg/cm² suivant les solutions.

Figure 33

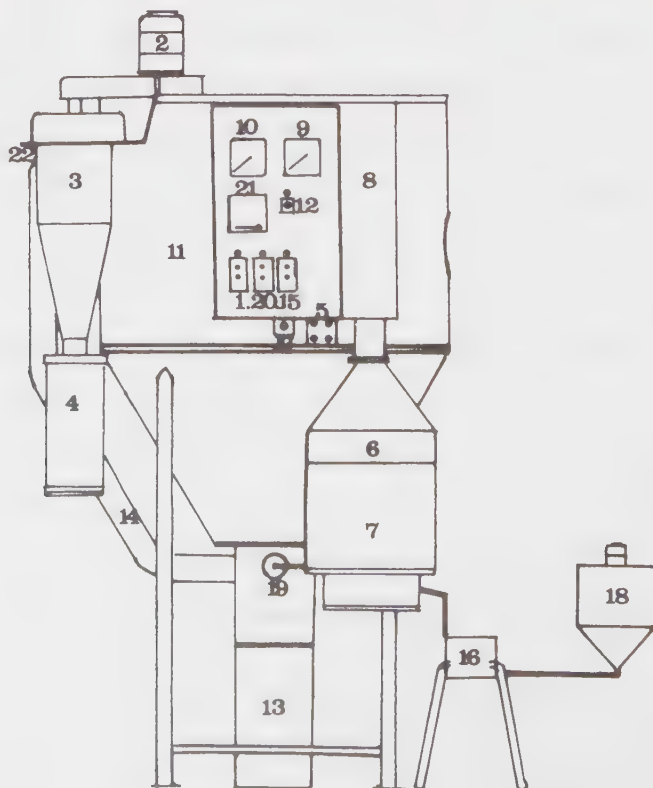
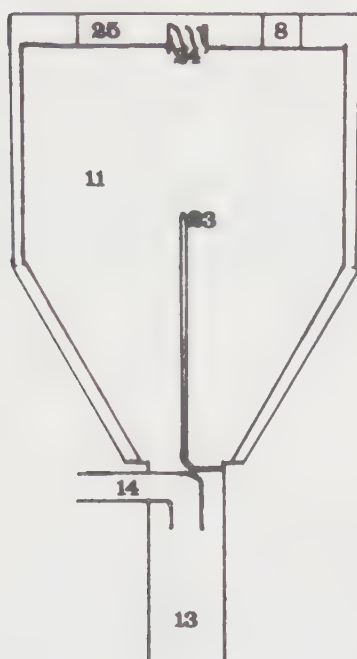


Figure 34. Coupe du séchoir à nébulisation par buse à pression de liquide.



Explication des figures 33 et 34.

- 1 Interrupteur de l'aspirateur de cyclone
- 2 Moteur triphasé de l'aspiration
- 3 Cyclone
- 4 Récipient pour recueillir les particules fines
- 5 Commutateurs pour divers corps de chauffe
- 6 Chauffage électrique de l'air entrant
- 7 Filtre de l'air entrant
- 8 Conduite de l'amenée d'air chaud
- 9 Thermomètre de l'air entrant
- 10 " " " sortant
- 11 Chambre de séchage
- 12 Eclairage de la chambre de séchage
- 13 Récipient pour recueillir le produit séché
- 14 Conduite de l'air sortant de la chambre
- 15 Interrupteur de la pompe
- 16 Pompe pour alimenter la buse à pression
- 17 Réglage de débit de la pompe
- 18 Récipient à double paroi, chauffé à la vapeur, à température réglable, avec agitateur pour la solution
- 19 Entrée de la conduite de solution pour la buse à pression
- 20 Interrupteur de mise en marche de la turbine de nébulisation
- 21 Ampèremètre du moteur de la turbine
- 22 Réglage de débit d'air
- 23 Buse à pression de liquide
- 24 Dispositif pour donner une turbulence à l'air chaud
- 25 Compartiment d'air

Dispositif de nébulisation.

La solution à traiter se trouvant dans le récipient (18), à une température constante donnée maintenue grâce à la double paroi, est pompée vers la buse à pression (23). La buse est conçue de manière que la solution nébulisée sorte avec un mouvement rotatoire. Le débit et la pression sont réglés par le potentiomètre (17).

Dispositif d'évaporation.

L'air ambiant aspiré à travers un filtre (7) et chauffé par les corps de chauffe électriques (6) est amené par la conduite (8) dans un premier compartiment (25). L'air passe par le dispositif (24) et entre dans la chambre en turbulence. Il produit l'évaporation de l'humidité des particules et les amène vers la sortie de la chambre. Les grosses particules tombent dans le récipient (13) tandis que l'air passe par la conduite (14) dans le cyclone (3) où les particules très fines sont séparées. L'air ressort par la cheminée.

Pour éviter une perte de chaleur, la chambre est recouverte d'une couche isolante.

II.3.4.6.- Etudes préliminaires.

II.3.4.6.1.- Caractéristiques physiques du produit à sécher.

Notre produit essoré, contenant 65,83 % H_2O d.b. dont une partie sous forme liée (24,80 %), se présentait comme un granulé humide.

Choix de la forme à nébuliser.

Puisque notre produit contenait de l'eau, la solution ou la suspension destinée à la nébulisation pouvait se faire avec de l'eau distillée. Ce choix était justifié puisqu'il permettait d'éviter une pollution, un éventuel

résidu de solvant dans le produit séché et, dans certains cas, un danger d'explosion du séchoir.

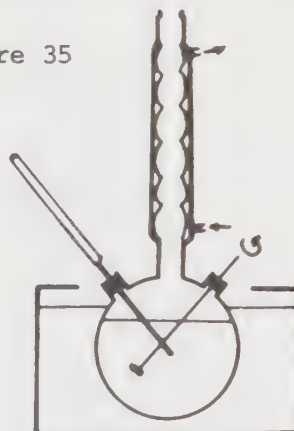
Suspension

Nos essais ont démontré qu'après une concentration de 10 à 12 % (poids/poids), la suspension devenait très épaisse. Etant donné la taille et la forme des cristaux, une telle suspension ne pouvait passer à travers une buse à pression (le diamètre de l'orifice maximum de ces buses est de 0,7 mm). De plus, un procédé de séchage utilisant une telle concentration n'était pas rentable.

Solution

Nous avons étudié en laboratoire la préparation de solutions de diverses concentrations, en utilisant de petites quantités et à l'aide du montage suivant :

Figure 35



- un ballon à trois cols monté avec un réfrigérant à reflux (pour éviter la perte d'eau par évaporation), un agitateur, et un thermomètre (0 - 200°C), le tout dans un bain-marie thermostatisé.

Tableau 69.

Concentration de la solution % p/p	Pour 200 g de solution	
	Quantité de (+)-cyanidanol-3 à 65,83 % H ₂ O d.b. g	Quantité d'eau distillée g
10	33,166	166,834
20	66,332	133,668
30	99,498	100,502
40	132,664	67,336
50	165,830	34,170

Mode opératoire :

- Mettre la quantité indiquée d'eau distillée.
- Ajouter peu à peu le produit sous agitation.
- Enclencher le chauffage du bain-marie et le système de refroidissement.
- Augmenter la température chaque fois qu'on arrive à la saturation.
- Déterminer la température de dissolution et de maintien de la solution.

Préparation de la solution de 10 % (p/p)

La dissolution complète s'est faite à partir de 70°C. La solution a commencé à présenter une précipitation après 30 minutes à 70°C sous agitation. L'augmentation de la température a accéléré la précipitation. Même à 85°C, le produit précipité ne s'est pas redissout.

Tableau 70.

Durée min	Température de la solution	
	Essai 1	Essai 2
0	24°C	28°C
5	25°C	35°C
10	30°C	58°C
15	34°C	62°C
20	45°C	65°C
25	58°C	70°C
30	66°C	70°C
35	70°C	70°C
40	70°C	71°C
45	70°C	70°C
50	70°C	70°C *
55	70°C	80°C
60	70°C *	85°C

* Précipitation

Nous avons filtré la solution à chaud et séparé les particules précipitées. L'examen au microscope a permis de constater que ce précipité était composé de prismes de 80 à 280 µ de long et de 20 à 60 µ de large qui différaient totalement des formes de cristaux de départ.

Afin de voir si ce phénomène se reproduisait, nous avons étudié la préparation de solutions de concentration plus élevée.

Préparation de la solution de 40 % (p/p)

La dissolution a commencé à partir de 68°C et la solution maintenue à 70°C présentait une précipitation après 5 minutes. 30 minutes plus tard, nous avons séparé le précipité par filtration à chaud. Les examens microscopiques ont révélé les mêmes prismes que lors de la préparation de la solution de 10 %.

Tableau 71.

Durée min	Température de la solution	
	Essai 1	Essai 2
0	25°C	25°C
5	33°C	34°C
10	42°C	44°C
15	52°C	53°C
20	59°C	60°C
25	65°C	65°C
30	70°C *	68°C *
35	70°C **	70°C **
40	70°C ***	70°C ***
70	70°C	70°C

- * Dissolution apparente
- ** Dissolution complète
- *** Apparition du précipité

Après le séchage du précipité pendant 1 h à 50°C, puis pendant 45 minutes à 80°C, nous avons mesuré, avec la méthode de Karl-Fischer, une humidité d'environ 6,5 % H₂O d.b. Cette humidité n'a pratiquement pas changé (6,3 % H₂O d.b.) après une nouvelle période de séchage de 5 h à 100°C. Ce qui précède nous a fait penser qu'il s'agissait d'une forme très stable de produit monohydraté (6,2 % H₂O d.b.)

Le précipité séparé et séché représentait environ 49,3 % du produit dissout.

II.3.4.6.2.- Caractéristiques physiques et chimiques des prismes.

Activité optique.

Il est possible de distinguer les stéréoisomères du (+)-cyanidanol-3 par polarimétrie. Selon la littérature (11), nous avons trouvé les valeurs d'activité optique suivantes :

Tableau 72. Mesures effectuées à 543 nm.

	cyanidanol			épicyanidanol		
	d	l	d,l	d	l	d,l
Concentration	9 %	3 %	3 %	4 %	4 %	4 %
Activité optique	+ 17,1	- 16,8	0	+ 59,9	- 59,0	0

Ne disposant que d'une lampe de sodium pour notre polarimètre, nous avons effectué nos mesures à 589 nm et avons obtenu les résultats suivants.

Produit-témoin

solution à 9 % dans acétone + eau 1:1

(a)_{589 nm} = + 2,595

humidité du produit : 1,4 % H₂O d.b.

activité optique calculée selon

la formule de la page 62 : + 14,621

Prismes

	(a) _{589 nm}	activité optique
solution de 9 % dans acétone + eau 1:1	+ 2,522	+ 14,884
solution de 4 % dans acétone + eau 1:1	+ 1,081	+ 14,356
solution de 3 % dans acétone + eau 1:1	+ 0,825	+ 14,607

Cette substance étant dextrogyre, il ne s'agissait ni de (-)-cyanidanol-3, ni de (-)-épicyanidanol-3. On pouvait supposer qu'il ne s'agissait pas non plus du produit racémique puisqu'il y avait une activité optique. Cette activité optique ne se situant pas autour de + 59, cela ne pouvait pas être (+)-épicyanidanol-3.

Contrôles du produit par CCM.

(selon méthode et mode opératoire des pages 63 et 64).

Tableau 73.

	Distances		Calcul de Rf. $\frac{A}{D}$
	Point de départ - spot en cm (A)	Point de départ - ligne de front cm (D)	
Témoin 1	9,5 cm	14,4 cm	0,65
Témoin 2	8,6 cm	13,6 cm	0,63
Produit en prismes	8,7 cm	13,6 cm	0,64

Un seul spot, les Rf très proches de ceux des témoins, l'absence de traînées et d'autres taches nous ont permis de supposer qu'il s'agissait bien de (+)-cyanidanol-3.

Vitesse de dissolution.

(selon appareillage et mode opératoire décrits dans les pages 104 - 115).

Tableau 74. Détermination de la vitesse de dissolution du produit en prismes.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
38	1	10,0009	20	0,728	0,727	0,9849
	2	10,1028		0,675	0,675	0,9859
	3	10,0705		0,627	0,627	0,9869
76	1	9,8143	100	0,518	0,518	0,9283
	2	9,5634		0,536	0,537	0,9289
	3	9,9135		0,560	0,560	0,9250
114	1	9,7971	100	0,543	0,543	0,8606
	2	9,9165		0,526	0,526	0,8627
	3	9,9330		0,521	0,519	0,8590
152	1	9,7122	100	0,458	0,458	0,7947
	2	9,8438		0,444	0,444	0,7983
	3	9,7998		0,434	0,436	0,7958
190	1	9,9162	100	0,382	0,381	0,7287
	2	9,9724		0,376	0,374	0,7339
	3	9,9993		0,368	0,370	0,7318
228	1	9,7419	100	0,604	0,604	0,6671
	2	9,6479		0,594	0,594	0,6750
	3	9,8216		0,582	0,581	0,6728
266	1	9,8237	100	0,475	0,474	0,6089
	2	9,9453		0,468	0,468	0,6185
	3	9,8187		0,459	0,458	0,6179
304	1	9,8072	100	0,368	0,360	0,5557
	2	9,9297		0,358	0,356	0,5675
	3	9,9674		0,350	0,350	0,5677

Tableau 75. Résultats du tableau 74.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		- 0,99945	- 0,99934	- 0,99916
"t" calculé		73,9962	67,7738	59,8451
"t" 0,001 (6)		3,959	3,959	3,959
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,0473$ $- 0,0016 x'$	$y' = 1,0450$ $- 0,0016 x'$	$y' = 1,0424$ $- 0,0016 x'$
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		28 sec	28 sec	26 sec
$y' = 0,7937$ $x' = 50 \%$ du produit dissout		154 - 28 sec = 126 sec	157 - 28 sec = 129 sec	156 - 26 sec = 130 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		636 - 28 sec = 608 sec	653 - 28 sec = 625 sec	653 - 26 sec = 627 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	9,8266 ml	9,8652 ml	9,9154 ml
	s	0,0926 ml	0,1772 ml	0,0968 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,18$ ml	$\pm 0,34$ ml	$\pm 0,19$ ml

En comparant les temps de dissolution des 3 déterminations,
on trouve

$$\begin{aligned}\bar{t} &= 620 \text{ sec} \\ s &= 10 \text{ sec} \\ s/\bar{t} &= 1,68 \% \\ \text{écart} &= \pm 20,46 \text{ sec} \\ &(\text{P.0,05})\end{aligned}$$

Analyse de variance pour les temps de dissolution

Ho : le temps de dissolution moyen des produits séchés dans le lit fluidisé = le temps de dissolution moyen des produits séchés dans le séchoir sous vide = le temps de dissolution moyen du produit en prismes

$$F_{\text{calculé}} = 3,8092 > F_{0,05} (6;14) = 2,848$$

Ho est rejeté.

Etant donné qu'il n'y avait pas de différence significative entre les vitesses de dissolution des produits séchés dans le lit fluidisé et dans le séchoir sous vide, le rejet de Ho a permis de conclure que le produit en prismes avait une vitesse de dissolution significativement différente. Le temps de dissolution du produit en prismes était presque le double de celui des produits séchés dans le lit fluidisé et dans le séchoir sous vide.

Discussion

Nous trouvant en présence de deux types de cristaux (aiguilles et prismes), nous nous sommes demandé s'il s'agissait d'un cas de polymorphisme.

Le polymorphisme est le fait qu'une substance peut avoir plus d'une forme cristalline, c'est-à-dire que l'arrangement des molécules au sein des cristaux est différent (56). Le changement d'une forme polymorphique en une autre peut modifier la solubilité, la densité, la forme et la dureté des cristaux. Dans certains cas, ce changement peut amener une variation de l'efficacité thérapeutique du principe actif. Les barbituriques, les sulfonamides et le palmitate de chloramphénicol ont des formes polymorphiques présentant des biodisponibilités différentes.

Les études récentes effectuées sur l'acétate de cortisone ont

démontré les difficultés qu'il y a à distinguer les vraies formes polymorphiques des cristaux contenant du solvant ou de l'eau de cristallisation (formes pseudo-polymorphes). La spectroscopie infra-rouge et la thermomicroscopie sont les seules méthodes permettant de distinguer les polymorphes des pseudo-polymorphes.

Dans notre cas, il est possible que nous ayons eu affaire à une forme de pseudo-polymorphe du (+)-cyanidanol-3. On ne peut cependant l'affirmer sans effectuer des examens appropriés permettant de le prouver.

II.3.4.7.- Conclusion.

Une cristallisation très rapide se produisant dans les solutions concentrées du (+)-cyanidanol-3, il n'a pas été possible de poursuivre l'étude de séchage par nébulisation.

Il existait cependant d'autres moyens pour améliorer les caractéristiques physiques de notre principe actif avant la fin de sa préparation. Puisque la dernière étape, c'est-à-dire le séchage final, ne nous a pas permis d'obtenir le produit avec les caractéristiques physiques désirées, nous avons introduit une étape entre l'essorage et le séchage du produit en employant un moyen pour augmenter sa densité.

CHAPITRE III

TRANSFORMATION DES CARACTERISTIQUES PHYSIQUES

ET SECHAGE DU PRINCIPE ACTIF

A ce stade, il convient de faire une analyse complète de la situation.

Le séchage du (+)-cyanidanol-3 dans le lit fluidisé ne nous a pas permis d'obtenir un produit ayant des caractéristiques physiques favorables à une mise en forme galénique par voie directe. En tenant compte du fait que le produit humide provenant de l'essoreuse sous forme de granulé s'effritait lors du séchage dans le lit fluidisé, et afin d'éviter ce phénomène, nous avons utilisé un séchoir sous vide. L'amélioration des caractéristiques physiques du produit que nous avons obtenue n'a cependant pas été suffisante pour permettre une encapsulation ou une compression directe.

Nous avons ensuite recouru au procédé de séchage par nébulisation, pour éviter la forme cristalline et obtenir des particules sphériques. Mais la formation de prismes en solution concentrée nous a obligés à renoncer à ce procédé, d'autant plus que nous ne savions pas s'il s'agissait d'une forme polymorphique ou pseudopolymorphique.

En conclusion, les divers procédés de séchage que nous avons utilisés ne nous ont pas permis d'obtenir du (+)-cyanidanol-3 présentant des caractéristiques physiques favorables à une mise en forme galénique par voie directe. Nous avons donc entrepris d'effectuer la transformation entre l'essorage et le séchage du produit.

Il était possible de transformer dans le sens voulu les caractéristiques physiques du (+)-cyanidanol-3 en lui ajoutant certains excipients, en faisant passer le produit par un granulateur oscillant comme dans le cas de la granulation par voie humide, puis en séchant le granulé obtenu. Nous avons cependant décidé d'éviter l'adjonction d'excipients en tenant compte du fait qu'un principe actif, après sa synthèse, peut être utilisé aussi

bien pour fabriquer des comprimés ou des capsules que pour faire des solutions injectables, sirops, pommades etc. Il s'agissait donc de trouver un moyen mécanique permettant d'augmenter la densité de décharge du produit et de diminuer la quantité d'air totale de la poudre.

La compression et l'encapsulation sont des procédés de densification à sec des poudres (52). En densifiant notre produit humide directement après l'essorage, nous pouvions rendre possible le travail de mise en forme galénique par voie directe.

Il existe plusieurs procédés et appareillages permettant la densification d'une masse humide. Nous avons trouvé un article technologique concernant des essais effectués sur un granulateur rotatif *Artofex* (53). N'ayant pas disposé de cette machine pour des essais, nous ne pouvons affirmer qu'elle pouvait convenir à notre cas. Dans le cas des extrudeurs utilisés dans l'industrie des matières plastiques, le travail de densification se fait à chaud (54).

Il existe un appareillage japonais très utilisé dans l'industrie d'engrais chimiques transformant les poudres en particules sphériques, en vue de faciliter la manipulation du produit par les agriculteurs. Le procédé en question est aussi adapté à l'industrie pharmaceutique pour la fabrication des sphérules (*pellets*) (55). L'opération se fait en deux étapes :

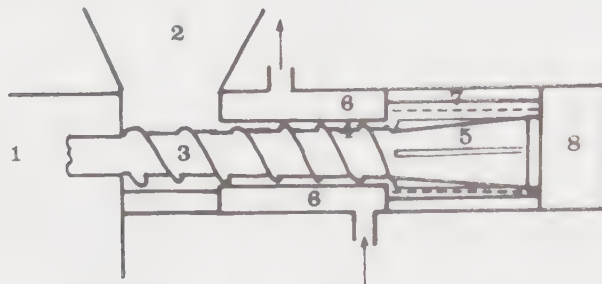
- densification d'une masse humide par un extrudeur*,
- sphéronisation des vermicelles obtenus à l'aide d'un sphéronisateur (*marumerizer*).

Puisque dans notre cas il ne s'agissait que de densifier le produit, nous avons utilisé un extrudeur de laboratoire *Xtruder*, modèle *EXKS-1*, ayant un rendement de 5 à 10 kg de produit densifié à l'heure, ce qui correspondait aux capacités de nos séchoirs.

* Etant donné que nous avons employé une série d'appareillages nouveaux, il nous a été très difficile de trouver une nomenclature appropriée en français. Nous prions le lecteur d'excuser les néologismes auxquels nous avons dû recourir (exemples : extrudeur, sphéronisation, etc.)

III.1.- Description et fonctionnement de l'extrudeur.

Figure 36



- 1 Bloc moteur
- 2 Trémie d'alimentation
- 3 Vis d'alimentation
- 4 Chambre de compression
- 5 Tête d'expulsion de la masse comprimée
- 6 Double manteau de refroidissement à l'eau
- 7 Dispositif pour fixer la tôle perforée
- 8 Roulement à billes pour l'axe de vis centrale

La masse à densifier introduite par la trémie d'alimentation (2) est amenée dans la chambre de compression (4) par la vis d'alimentation (3). Le diamètre de la vis d'alimentation étant plus important à cet endroit, la masse est fortement comprimée. Ce fait produit son échauffement et celui de la chambre de compression, si l'on n'utilise pas le refroidissement de la chambre en faisant passer de l'eau froide à travers le double manteau (6). La masse densifiée arrive à la chambre d'expulsion puis, pressée par la pièce conique (5), passe à travers une tôle perforée sous forme de vermicelles.

Le choix de la tôle perforée dépend du diamètre des vermicelles souhaité. Nous avons choisi une tôle perforée de trous de 1 mm. Toutes les parties de l'appareil en contact avec le produit sont en acier inoxydable. La vitesse de rotation de la vis d'alimentation est réglable.

III.2.- Densification.

La masse à densifier doit présenter les caractéristiques physiques suivantes (55) sans qu'il soit nécessaire d'ajouter des plastifiants, liants,

lubrifiants, etc. Elle doit :

- avoir une plasticité et une cohésion suffisantes,
- ne pas adhérer aux vis d'alimentation,
- conserver son homogénéité tout au long de la densification,
- être suffisamment lubrifiée pour ne pas être bloquée au niveau de la tôle perforée.

Les vermicelles obtenus ne doivent pas coller les uns aux autres.

En tenant compte de ce qui précède, nous avons étudié l'humidité à laquelle la densification de notre produit pouvait se faire. Le (+)-cyani-danol-3 à 65,83 % H_2O d.b. collait à la vis d'alimentation et la densification ne se faisait pas. Après une période de préséchage, l'humidité du produit est descendue à 60 % H_2O d.b. et la densification est devenue possible. Pour déterminer l'intervalle de l'humidité favorable à la densification, nous avons effectué un essai systématique qui a donné les résultats suivants :

limite supérieure : 64 % - collage et arrêt de la densification
(trop humide)

limite inférieure : 57 % - blocage de la machine (trop sec)

Dans cet intervalle d'humidité favorable à la densification, notre produit avait toutes les caractéristiques physiques mentionnées plus haut.

Nous avons fait plusieurs essais pour nous assurer de la reproductibilité du procédé de densification et avons constaté que malgré le refroidissement de la chambre de compression, il se produisait une dissolution partielle des cristaux, ce qui permettait d'obtenir des vermicelles suffisamment compacts.

Les caractéristiques physiques de notre produit ayant été transformées par la densification, nous avons poursuivi notre travail en étudiant les caractéristiques de séchage des vermicelles.

III.3.- Séchage des vermicelles.

III.3.1.- Caractéristiques de séchage des vermicelles.

Humidité initiale des vermicelles

- humidité du produit essoré : 65,83 % H_2O d.b.
- humidité du produit après le préséchage : ~ 60 % H_2O d.b.
- humidité du produit après densification : ~ 56 % H_2O d.b.

L'humidité des vermicelles peut être classée de la façon suivante :

- humidité libre : de 56 % à 24,8 % H_2O d.b.
- 3 premières molécules d'eau
faciles à évaporer : de 24,8 % à 6,2 % H_2O d.b.
- produit monohydraté : 6,2 % H_2O d.b.

Humidité des vermicelles après le séchage

La détermination a été effectuée selon le mode opératoire des pages 19 à 21.

La désorption d'humidité des vermicelles au poids constant a duré environ 408 h, tandis que l'adsorption d'humidité au poids constant a duré environ 400 h (voir tableaux 76 et 77 et figure 37). Ces deux chiffres représentent plus que le double des temps nécessaires pour le produit non densifié.

Tableau 76. Isotherme de désorption du (+)-cyanidanol-3 densifié.

Facteur : 5,01 mg H₂O/ml RKF.

Conditions de désorption		Mesures effectuées par la méthode de <i>Karl-Fischer</i>				
Humidité relative	Température	Prise d'échantillon	RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.
15 %	20 - 22°C	352 mg	6,00 ml	30,06 mg	9,34 %	9,45 %
		207 mg	3,60 ml	16,04 mg	9,54 %	
		213 mg	3,68 ml	18,43 mg	9,47 %	
31 %	20 - 22°C	144 mg	4,66 ml	23,34 mg	19,34 %	19,33 %
		205 mg	6,64 ml	33,26 mg	19,36 %	
		200 mg	6,46 ml	32,36 mg	19,30 %	
43 %	20 - 22°C	209 mg	8,32 ml	41,68 mg	24,91 %	25,16 %
		203 mg	8,24 ml	41,28 mg	25,52 %	
		200 mg	8,00 ml	40,08 mg	25,06 %	
52 %	20 - 22°C	142 mg	5,86 ml	29,35 mg	26,05 %	25,80 %
		175 mg	7,16 ml	35,87 mg	25,78 %	
		187 mg	7,60 ml	38,07 mg	25,56 %	
66 %	20 - 22°C	202 mg	8,48 ml	42,48 mg	26,64 %	26,70 %
		225 mg	9,46 ml	47,39 mg	26,68 %	
		203 mg	8,56 ml	42,88 mg	26,78 %	
79 %	20 - 22°C	129 mg	5,56 ml	27,85 mg	27,53 %	26,98 %
		179 mg	7,50 ml	37,57 mg	26,56 %	
		160 mg	6,76 ml	33,86 mg	26,84 %	
90 %	20 - 22°C	157 mg	6,68 ml	33,46 mg	27,05 %	26,85 %
		133 mg	5,58 ml	27,95 mg	26,61 %	
		141 mg	5,96 ml	29,86 mg	26,86 %	
98 %	20 - 22°C	152 mg	6,62 ml	33,16 mg	27,90 %	28,15 %
		126 mg	5,62 ml	28,15 mg	28,77 %	
		135 mg	5,86 ml	29,36 mg	27,79 %	

Humidité initiale des vermicelles : 56,32 % H₂O d.b.

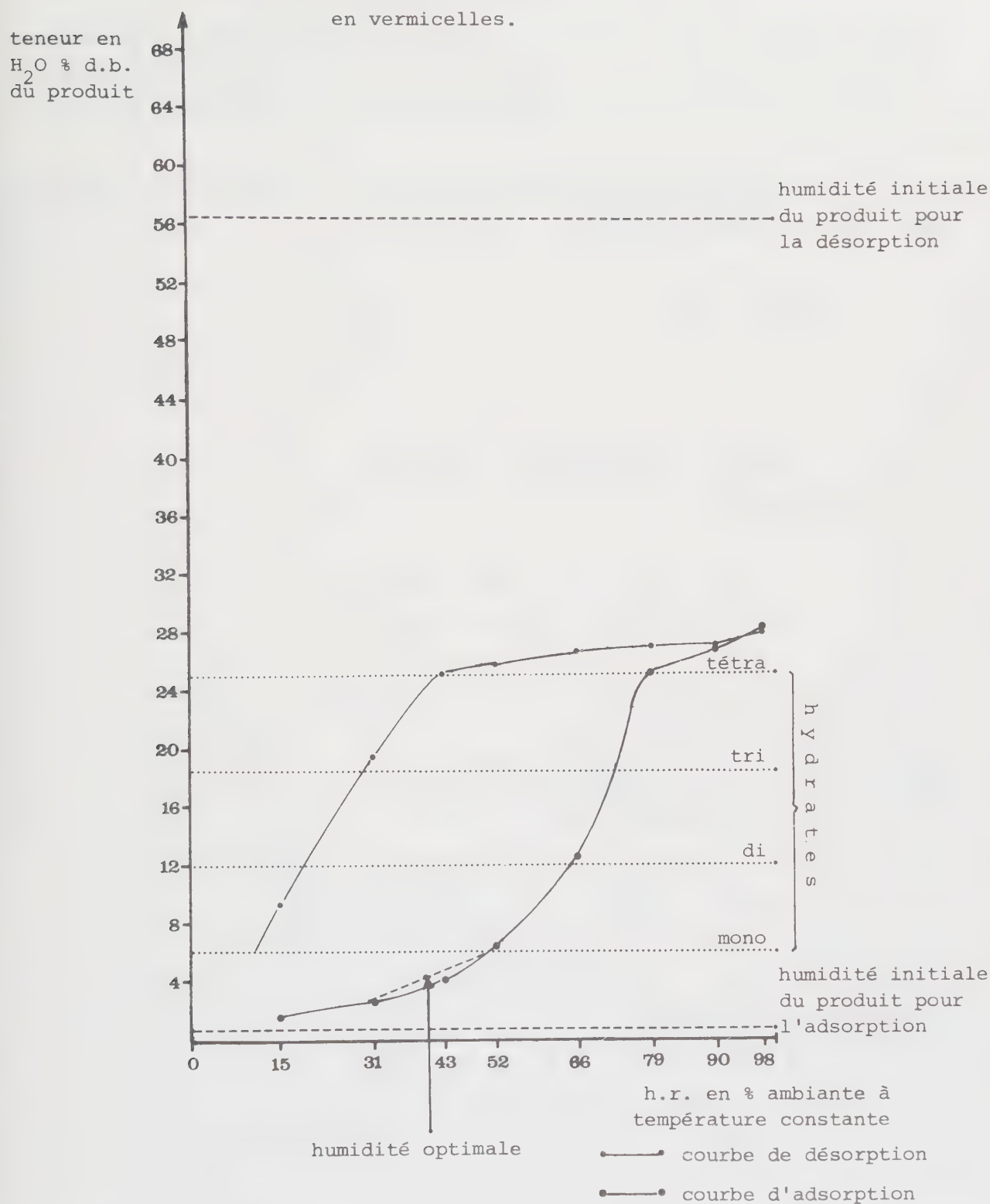
Tableau 77. Isotherme d'adsorption du (+)-cyanidanol-3 densifié.

Facteur : 4,75 mg H₂O/ml RKF.

Conditions d'adsorption		Mesures effectuées par la méthode de <i>Karl-Fischer</i>				
Humidité relative	Température	Prise d'échantillon	RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O ^{1/4} d.b.
15 %	20 - 22°C	333 mg	0,86 ml	4,08 mg	1,24 %	1,61 %
		400 mg	1,28 ml	6,08 mg	1,54 %	
		295 mg	1,26 ml	5,98 mg	2,07 %	
		403 mg	1,32 ml	6,27 mg	1,58 %	
31 %	20 - 22°C	314 mg	1,34 ml	6,36 mg	2,07 %	2,34 %
		341 mg	1,58 ml	7,50 mg	2,25 %	
		323 mg	1,58 ml	7,50 mg	2,37 %	
		375 mg	2,06 ml	9,78 mg	2,68 %	
43 %	20 - 22°C	335 mg	2,76 ml	13,11 mg	4,07 %	4,07 %
		311 mg	2,54 ml	12,06 mg	4,03 %	
		338 mg	2,82 ml	13,39 mg	4,12 %	
		454 mg	3,74 ml	17,76 mg	4,07 %	
52 %	20 - 22°C	309 mg	3,94 ml	18,71 mg	6,44 %	6,33 %
		330 mg	4,14 ml	19,66 mg	6,33 %	
		321 mg	3,96 ml	18,81 mg	6,22 %	
		332 mg	4,16 ml	19,76 mg	6,33 %	
66 %	20 - 22°C	285 mg	6,60 ml	31,35 mg	12,35 %	12,38 %
		227 mg	5,16 ml	24,51 mg	12,10 %	
		218 mg	5,14 ml	24,41 mg	12,61 %	
		209 mg	4,88 ml	23,18 mg	12,47 %	
79 %	20 - 22°C	210 mg	9,14 ml	43,41 mg	26,05 %	25,93 %
		126 mg	5,50 ml	26,12 mg	26,15 %	
		126 mg	5,46 ml	25,93 mg	25,91 %	
		130 mg	5,58 ml	26,50 mg	25,60 %	
90 %	20 - 22°C	108 mg	4,80 ml	22,80 mg	26,76 %	26,65 %
		185 mg	8,24 ml	39,14 mg	26,83 %	
		168 mg	7,44 ml	35,34 mg	26,64 %	
		162 mg	7,12 ml	33,82 mg	26,38 %	
98 %	20 - 22°C	174 mg	8,14 ml	38,66 mg	28,56 %	28,45 %
		128 mg	5,90 ml	28,02 mg	28,02 %	
		171 mg	8,08 ml	38,38 mg	28,94 %	
		165 mg	7,66 ml	36,38 mg	28,28 %	

Humidité initiale des vermicelles : 0,7 % H₂O d.b.

Figure 37. Isothermes de sorption du produit en vermicelles.



Interprétation des courbes

Les courbes de sorption du produit densifié et du produit non densifié présentent peu de différence. L'adsorption d'humidité a été plus longue avec les vermicelles. La stabilité du produit vis-à-vis de l'humidité ambiante

a ainsi été améliorée par diminution de la surface spécifique. La désorption d'humidité a également été plus lente. En utilisant les mêmes conditions opératoires, on pouvait prévoir une durée de séchage plus longue.

La réduction de la surface spécifique du produit a légèrement modifié son humidité optimale :

humidité adsorbée à 30 % h.r. : 2,3 % H₂O d.b.

humidité adsorbée à 50 % h.r. : 6,3 % H₂O d.b.

humidité optimale des vermicelles : $\frac{2,3 + 6,3}{2} = 4,3 \text{ \% H}_2\text{O d.b.}$

III.3.2.- Etude de la température de séchage.

Selon le mode opératoire des pages 30 et 31, avec le programme de températures suivant :

50°C pendant 45 minutes, puis

80°C jusqu'à l'humidité optimale.

Tableau 78.

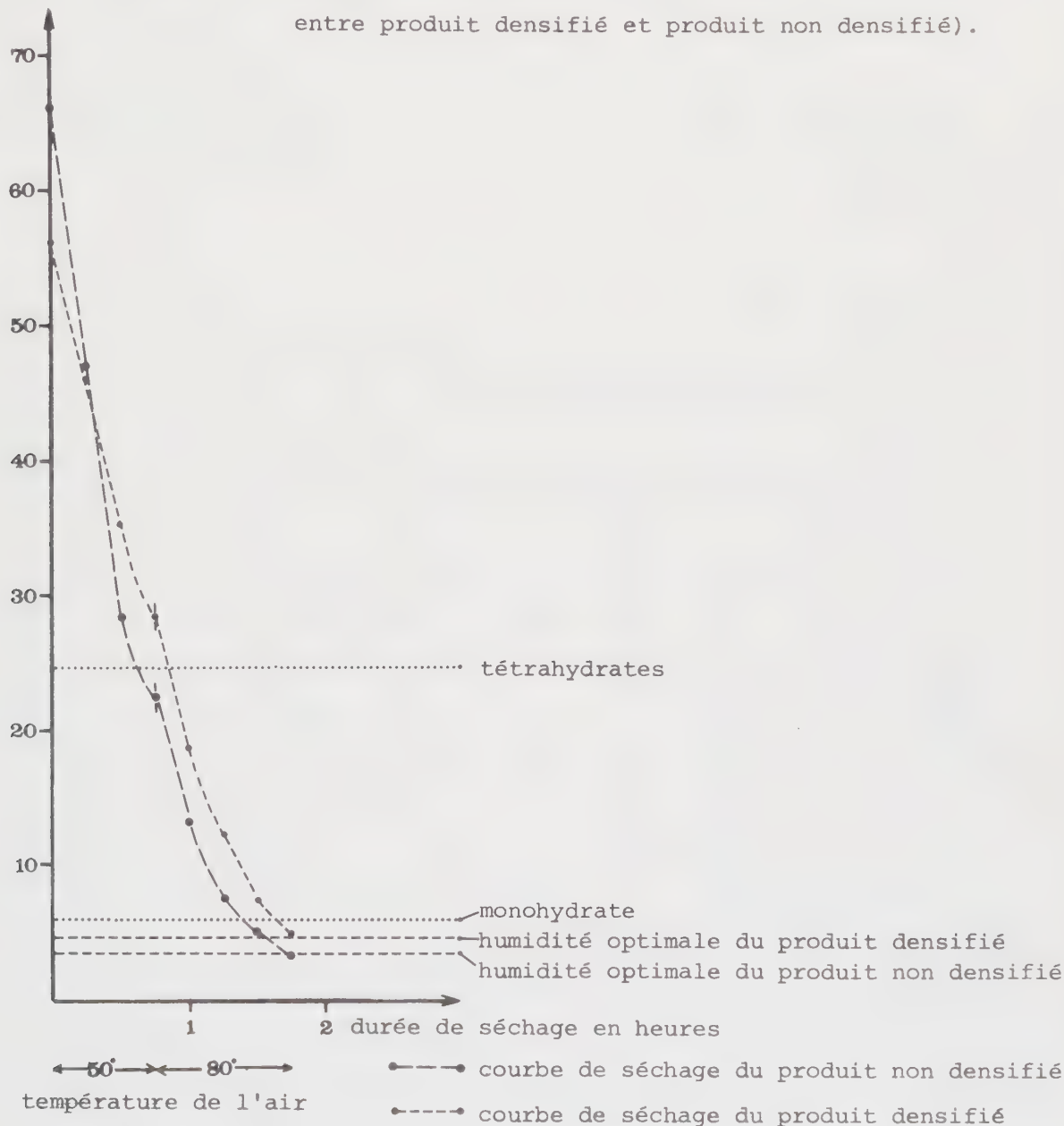
Facteur : 5,36 mg H₂O/ml RKF.

Durée de séchage	Température de l'air de séchage	Prise d'échantillon	RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.
-	-	-	-	-	-	56,32 %
15 min	50°C	102 mg 110 mg	6,08 ml 6,49 ml	32,58 mg 34,78 mg	46,93 % 46,24 %	46,58 %
30 min	50°C	108 mg 100 mg	5,22 ml 4,88 ml	27,98 mg 26,15 mg	34,96 % 35,41 %	35,18 %
45 min	50°C	92 mg 124 mg	3,84 ml 5,10 ml	20,58 mg 27,33 mg	28,82 % 28,27 %	28,55 %
15 min	80°C	108 mg 94 mg	3,14 ml 2,80 ml	16,83 mg 15,01 mg	18,46 % 19,00 %	18,73 %
30 min	80°C	158 mg 230 mg	3,34 ml 4,65 ml	17,90 mg 24,92 mg	12,78 % 12,15 %	12,47 %
45 min	80°C	226 mg 258 mg	2,90 ml 3,18 ml	15,54 mg 17,04 mg	7,38 % 7,07 %	7,23 %
60 min	80°C	221 mg 206 mg	2,04 ml 1,74 ml	10,93 mg 9,33 mg	5,20 % 4,74 %	4,97 %

Nous avons reporté les résultats du tableau 78 sur la figure ci-dessous, en indiquant aussi les résultats de la page 38, pour faciliter la comparaison du produit non densifié et du produit densifié en vermicelles.

humidité du
produit en
 H_2O % d.b.

Figure 38. Etude de la température de séchage. (Comparaison entre produit densifié et produit non densifié).



III.3.3.- Choix du séchoir.

En tenant compte de l'étude de séchage des vermicelles d'une part, et de nos considérations et expériences antérieures d'autre part, nous avons choisi d'utiliser le procédé de séchage dans le lit fluidisé.

III.3.4.- Séchage du (+)-cyanidanol-3 densifié dans le lit fluidisé.

Nous avons utilisé le même programme de températures et la même quantité de produit qu'indiqué à la page 49. Le débit d'air a été adapté au cours du séchage à cause de la diminution de poids du produit par évaporation.

La détermination de l'humidité en cours de séchage a été effectuée par pesées et calculée à l'aide de l'équation établie à la page 50.

Tableau 79. Séchage I.

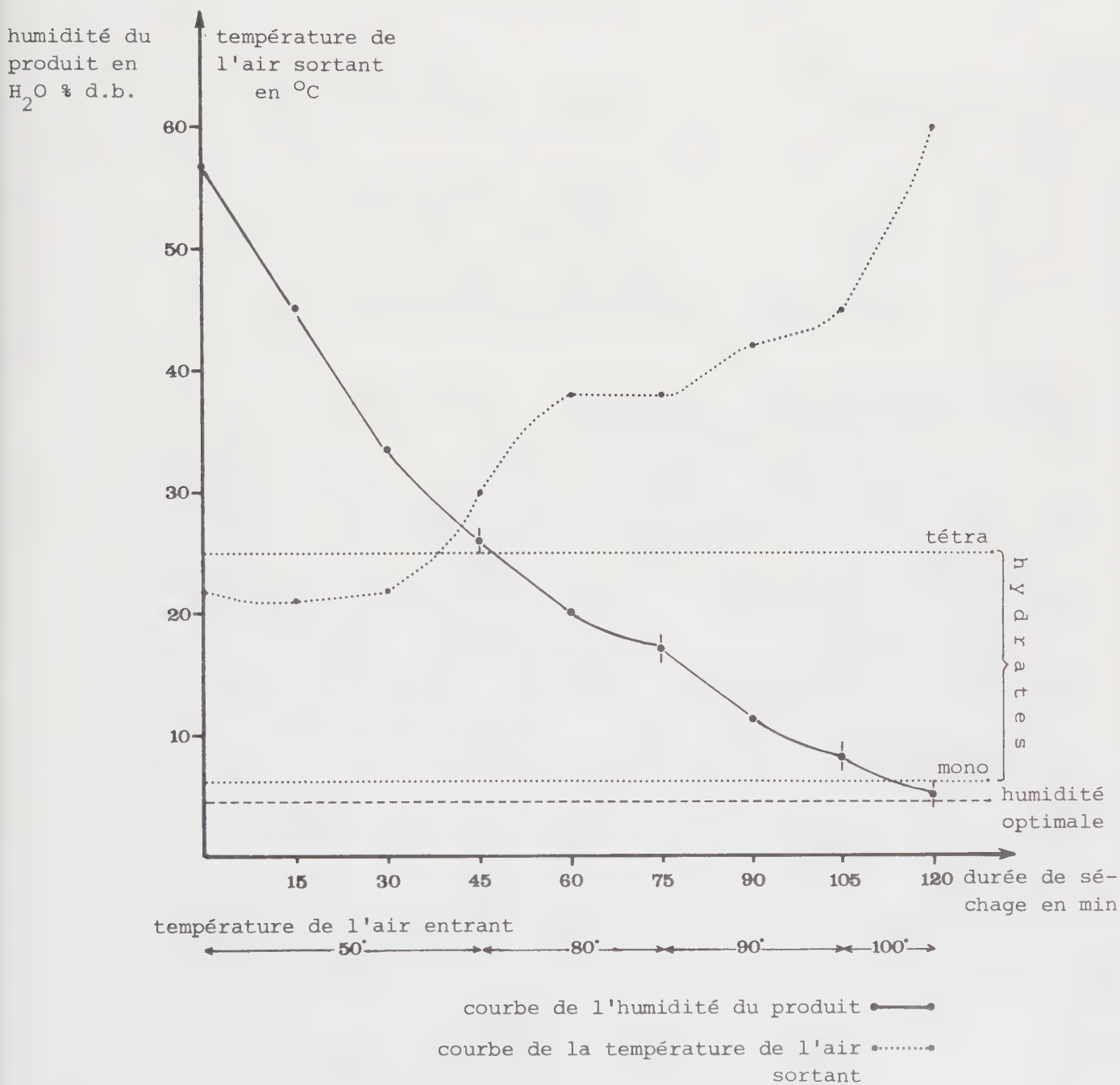
air ambiant : 22°C. h.r. 45 %.

Durée de séchage	Température de l'air entrant	Température de l'air sortant	Débit de l'air	Poids du produit	Humidité calculée % H ₂ O d.b.
début de l'opération	-	-	-	7842 g	56,84 %
15 min	50°C + 2°C	21°C	300 m ³ /h	7380 g	45,60 %
30 min	50°C + 2°C	22°C	300 m ³ /h	6670 g	33,40 %
45 min	50°C + 2°C	30°C	300 m ³ /h	6360 g	26,00 %
60 min	80°C + 2°C	38°C	250 m ³ /h	6000 g	20,00 %
75 min	80°C + 2°C	38°C	250 m ³ /h	5850 g	17,00 %
90 min	90°C + 2°C	42°C	200 m ³ /h	5550 g	11,00 %
105 min	90°C + 2°C	45°C	200 m ³ /h	5400 g	8,00 %
120 min	100°C + 3°C	60°C	200 m ³ /h	5250 g	5,00 %

Figure 39

Séchage dans le lit fluidisé I

(+)-cyanidanol-3 densifié



Nous avons observé, lors de l'étude de la température de séchage du produit densifié (voir figure 38) que l'évaporation d'humidité était ralentie à cause de la réduction de la surface spécifique par densification. Le premier essai de séchage dans le lit fluidisé a confirmé ce fait. Malgré la modification du programme de températures au cours du séchage, il a fallu 15 minutes de plus pour les vermicelles que pour le produit non densifié.

Les essais de séchage suivants ont été effectués après une adaptation du programme au produit densifié comme suit :

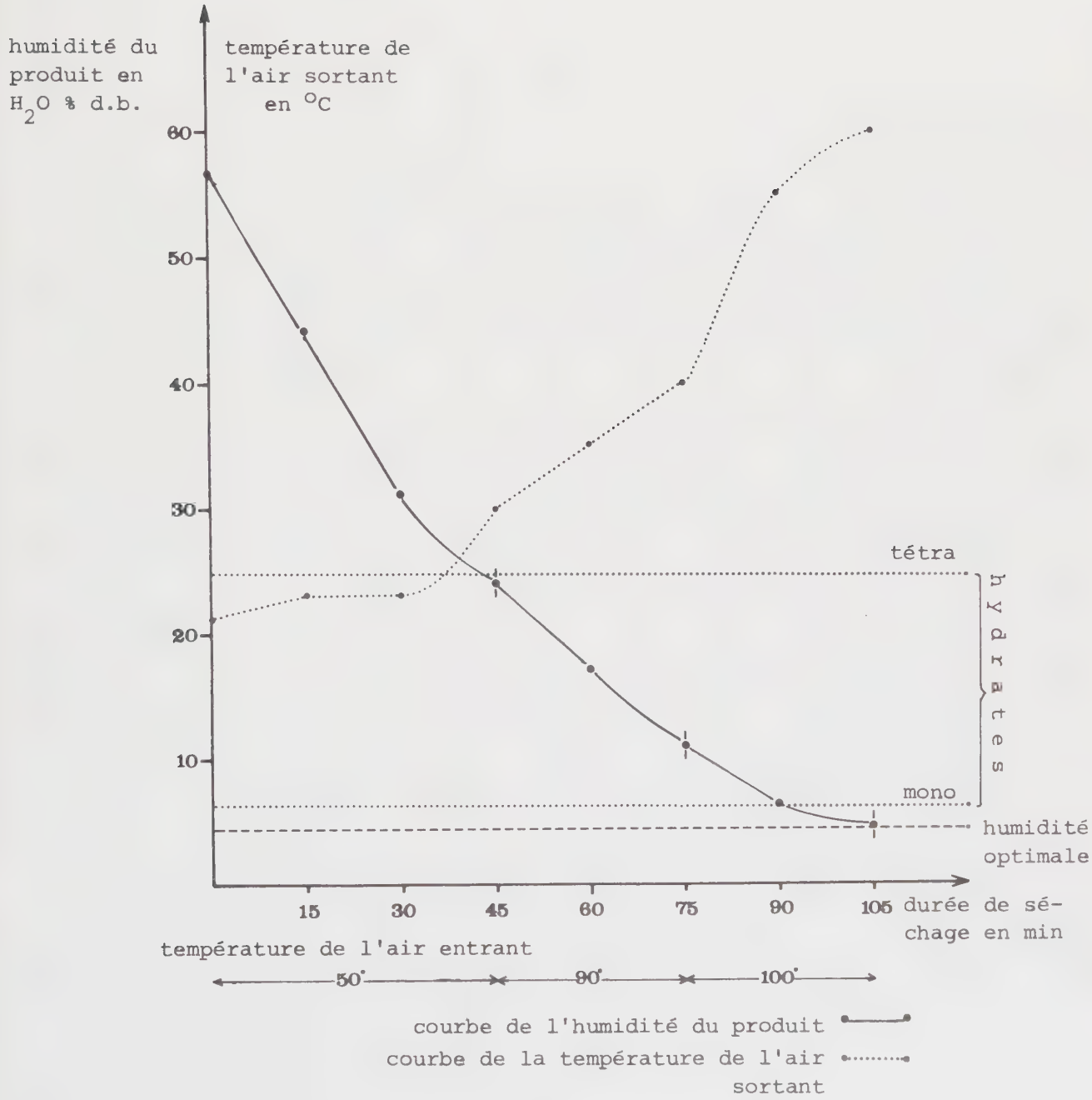
- 45 min à 50°C pour éliminer l'humidité liée
- 30 min à 90°C pour éliminer les 3 premières molécules d'eau d'hydratation (au lieu de 80°C)
- 30 min à 100°C pour atteindre l'humidité optimale

Tableau 80. Séchage II. air ambiant: 21°C. h.r. 40%.

Durée de séchage	Température de l'air entrant	Température de l'air sortant	Débit de l'air	Poids du produit	Humidité calculée % H ₂ O d.b.
début de l'opération	-	-	-	7832 g	56,64 %
15 min	50°C + 2°C	23°C	300 m ³ /h	7200 g	44,00 %
30 min	50°C + 2°C	23°C	300 m ³ /h	6550 g	31,00 %
45 min	50°C + 2°C	30°C	300 m ³ /h	6200 g	24,00 %
60 min	90°C + 2°C	35°C	250 m ³ /h	5850 g	17,00 %
75 min	90°C + 2°C	40°C	250 m ³ /h	5550 g	11,00 %
90 min	100°C + 3°C	55°C	200 m ³ /h	5320 g	6,40 %
105 min	100°C + 3°C	60°C	200 m ³ /h	5240 g	4,80 %

Figure 40

Séchage dans le lit fluidisé II
(+)-cyanidanol-3 densifié



Le programme de températures semble satisfaisant puisque nous avons obtenu une courbe d'humidité presque linéaire.

Afin d'étudier la reproductibilité du procédé de séchage, nous avons encore effectué 3 essais dans les mêmes conditions que l'essai II.

Tableau 81. Séchage III.

air ambiant : 21°C. h.r. 40 %.

Durée de séchage	Température de l'air entrant	Température de l'air sortant	Débit de l'air	Poids du produit	Humidité calculée % H ₂ O d.b.
début de l'opération	-	-	-	7824 g	56,48 %
15 min	50°C + 2°C	22°C	300 m ³ /h	7300 g	46,00 %
30 min	50°C + 2°C	22°C	300 m ³ /h	6620 g	32,40 %
45 min	50°C + 2°C	30°C	300 m ³ /h	6250 g	25,00 %
60 min	90°C + 2°C	36°C	250 m ³ /h	5750 g	15,00 %
75 min	90°C + 2°C	50°C	250 m ³ /h	5480 g	9,60 %
90 min	100°C + 3°C	56°C	200 m ³ /h	5310 g	6,20 %
105 min	100°C + 3°C	61°C	200 m ³ /h	5230 g	4,60 %

Tableau 82. Séchage IV.

air ambiant : 22°C. h.r. 45 %. - 179 -

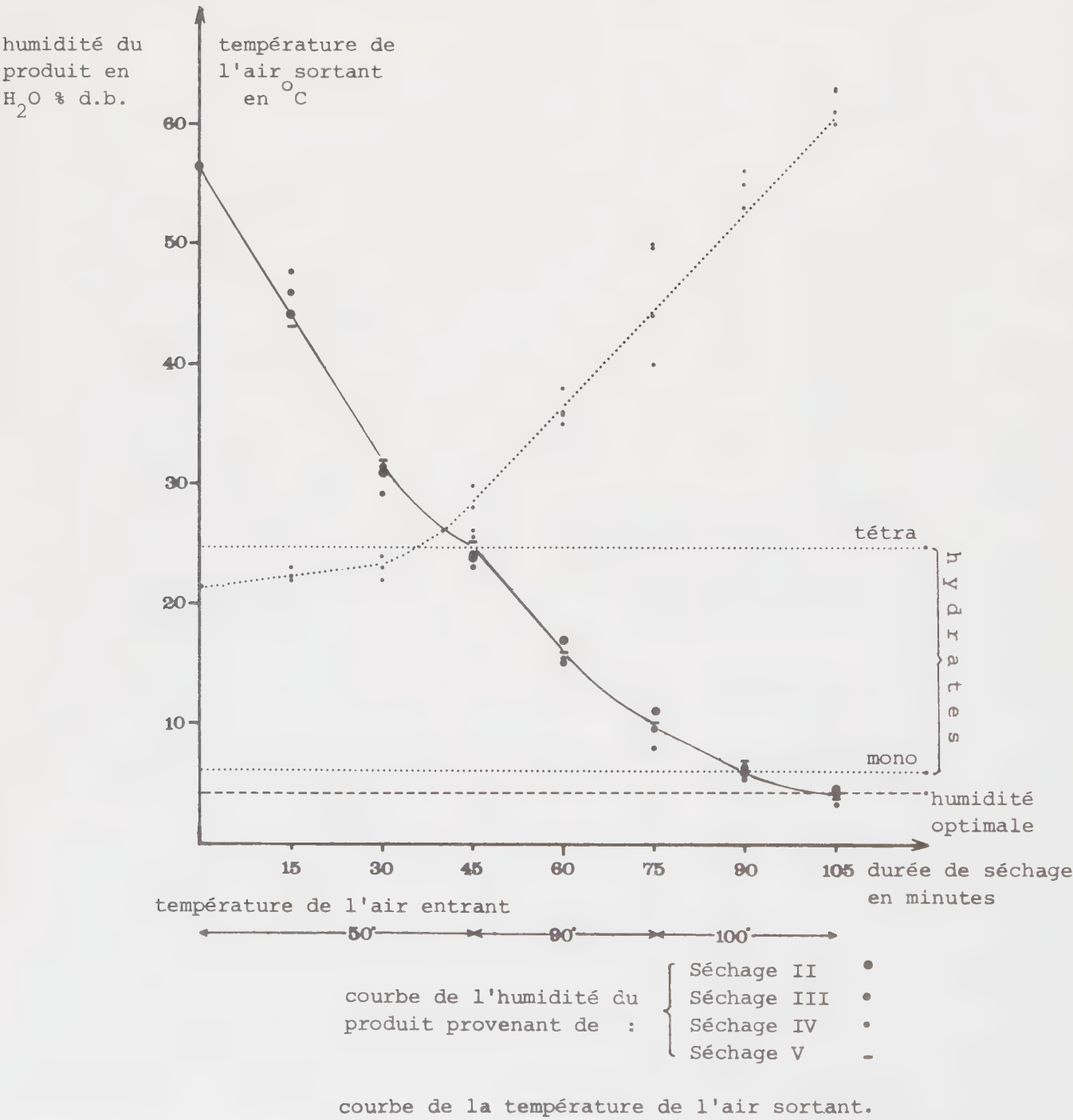
Durée de séchage	Température de l'air entrant	Température de l'air sortant	Débit de l'air	Poids du produit	Humidité calculée % H ₂ O d.b.
début de l'opération	-	-	-	7784 g	55,68 %
15 min	50°C + 2°C	23°C	300 m ³ /h	7400 g	48,00 %
30 min	50°C + 2°C	22°C	300 m ³ /h	6450 g	29,00 %
45 min	50°C + 2°C	26°C	300 m ³ /h	6150 g	23,00 %
60 min	90°C + 2°C	38°C	250 m ³ /h	5750 g	15,00 %
75 min	90°C + 2°C	44°C	250 m ³ /h	5400 g	8,00 %
90 min	100°C + 3°C	53°C	200 m ³ /h	5290 g	5,80 %
105 min	100°C + 3°C	63°C	200 m ³ /h	5220 g	4,40 %

Tableau 83. Séchage V.

air ambiant : 22°C. h.r. 34 %.

Durée de séchage	Température de l'air entrant	Température de l'air sortant	Débit de l'air	Poids du produit	Humidité calculée % H ₂ O d.b.
début de l'opération	-	-	-	7810 g	56,20 %
15 min	50°C + 2°C	23°C	300 m ³ /h	7150 g	43,00 %
30 min	50°C + 2°C	24°C	300 m ³ /h	6600 g	32,00 %
45 min	50°C + 2°C	28°C	300 m ³ /h	6250 g	25,00 %
60 min	90°C + 2°C	38°C	250 m ³ /h	5800 g	16,00 %
75 min	90°C + 2°C	44°C	250 m ³ /h	5500 g	10,00 %
90 min	100°C + 3°C	53°C	200 m ³ /h	5350 g	7,00 %
105 min	100°C + 3°C	63°C	200 m ³ /h	5200 g	4,00 %

Figure 41. Reproductibilité du séchage du (+)-cyanidanol-3 densifié dans le lit fluidisé.



L'examen de la figure 41 reproduisant les éléments des tableaux 80, 81, 82 et 83 permet de constater que le procédé de séchage du produit densifié dans le lit fluidisé est reproductible. La relation entre les courbes de l'humidité et les courbes des températures de l'air sortant est utilisable pour estimer l'humidité du produit en cours de séchage sans interruption des opérations (comme expliqué à la page 58).

III.3.5.- Calibrage des vermicelles.

Les mouvements dans le lit fluidisé ont provoqué la cassure des vermicelles de 5 à 15 cm obtenus après la densification. Ainsi, le produit se présentait, après le séchage, sous forme de petits cylindres de 1 mm de diamètre et de 1 à 3 cm de longueur. Cette forme allongée des particules nous a obligés à faire une opération de calibrage afin d'obtenir dans la mesure du possible une longueur égale au diamètre.

Pour cette opération de calibrage, nous avons utilisé un granulateur *Frewitt*, modèle *MGL*, à rotor oscillant. Des essais de calibrage ont été effectués avec les grilles suivantes :

- tôle perforée avec orifices de 1 mm de diamètre
- " " " " de 1,5 mm de diamètre
- treillis avec ouverture des mailles de 1,5 mm et diamètre des
fils de 1 mm
- " " " " mailles de 1,0 mm et diamètre des
fils de 0,65 mm
- " " " " mailles de 0,75 mm et diamètre des
fils de 0,5 mm

A la suite d'une première série d'essais, nous avons éliminé la tôle perforée avec des orifices de 1,5 mm parce qu'une importante quantité de vermicelles passaient à travers les trous sans être cassés.

Afin de choisir la grille permettant d'effectuer le meilleur calibrage, nous avons analysé la taille et la distribution des particules avec l'appareil *Alpine 200*.

Détermination de la durée optimale de fractionnement.

Un calibrage a été effectué avec chaque tamis selon la méthode et le mode opératoire indiqués à la page 93 et les conditions d'analyse suivantes ont été obtenues.

Prise d'échantillon : 50 g (en tenant compte de la densité réelle)

Choix des tamis : 50, 100, 200, 400, 630, 750, 1000 μ

Tableau 84. Durée de fractionnement optimale et vide nécessaire.

Ouverture de mailles des tamis	Durée optimale de fractionnement	Vide : mm d'eau
50 μ	10 min	200 mm
100 "	8 "	200 "
200 "	5 "	200 "
400 "	5 "	100 "
630 "	5 "	100 "
750 "	5 "	100 "
1000 "	5 "	100 "

Tableau 85. Analyse de taille et distribution du (+)-cyanidanol-3 densifié après calibrage effectué avec divers types de grilles.

Ouverture de mailles des tamis	Refus pesé sur les tamis	Limites de taille des particules passées à travers le tamis (D _t)	Quantité de produit passée à travers le tamis						
			g	% g	Σ % g	Σ % g moyenne	s/ $\bar{x}$ %	Ecart (P.0,05) %	
μ	g	μ							
tôle perforée. Ø des orifices : 1 mm									
(courbe A)			0 - 50	9,41 8,84	18,42 17,68	18,42 17,68	18,05	2,89	+ - 1,02
50	40,59 41,16		50 - 100	3,53 4,29	7,06 8,58	25,48 26,26	25,87	2,13	+ - 1,08
100	37,06 36,84		100 - 200	5,34 4,95	10,68 9,90	36,16 36,18	36,17	0,03	+ - 0,02
200	31,72 31,92		200 - 400	10,86 10,84	21,72 21,68	57,88 57,84	57,86	0,04	+ - 0,04
400	20,86 21,08		400 - 630	12,09 11,85	24,18 23,70	82,06 81,54	81,80	0,44	+ - 0,70
630	8,77, 9,23		630 - 750	6,73 6,93	13,46 13,86	95,52 95,40	95,46	0,08	+ - 0,15
750	2,04 2,30		750 - 1000	2,04 2,30	4,08 4,60	99,60 100,00	99,80	0,28	+ - 0,54
1000	0,00 0,00								
(courbe B)			0 - 50	1,34 1,59	2,68 3,18	2,68 3,18	2,93	12,06	+ - 0,69
50	48,66 48,41		50 - 100	0,97 1,13	1,94 2,26	4,62 5,44	5,03	11,52	+ - 1,13
100	47,69 47,28		100 - 200	1,47 1,57	2,94 3,14	7,56 8,48	8,02	8,11	+ - 1,27
200	46,22 45,71		200 - 400	3,40 3,51	6,80 7,02	14,36 15,60	14,98	5,85	+ - 1,71
400	42,82 42,20		400 - 630	5,56 6,16	11,12 12,32	25,48 27,92	26,70	6,46	+ - 3,38
630	37,26 36,04		630 - 750	9,23 10,30	18,46 20,60	43,94 48,52	46,23	7,00	+ - 6,34
750	28,03 25,74		750 - 1000	27,03 25,62	54,06 51,24	98,00 99,76	98,88	1,26	+ - 2,44
1000	1,00 0,12								

		treillis. Ouverture de mailles : 1 mm						
(courbe C)		0 - 50	4,03 4,17	8,06 8,34	8,06 8,34	8,20	2,41	+ 0,39 -
50	45,97 45,83	50 - 100	2,41 2,40	4,82 4,80	12,88 13,14	13,01	1,41	+ 0,36 -
100	43,56 43,43	100 - 200	3,37 3,51	6,74 7,02	19,62 20,16	19,89	1,92	+ 0,75 -
200	40,19 39,92	200 - 400	7,50 7,52	15,00 15,04	34,62 35,20	34,91	1,17	+ 0,80 -
400	32,69 32,40	400 - 630	11,93 11,80	23,86 23,60	58,48 58,80	58,64	0,38	+ 0,44 -
630	20,76 20,60	630 - 750	11,76 11,95	23,52 23,90	82,00 82,70	82,35	0,60	+ 0,97 -
750	9,00 8,65	750 - 1000	9,00 8,65	18,00 17,30	100,00 100,00	100,00	-	-
1000	0,00 0,00	treillis. Ouverture de mailles : 0,75 mm						
(courbe D)		0 - 50	8,81 8,88	17,62 17,76	17,62 17,76	17,69	0,56	+ 0,19 -
50	41,10 41,12	50 - 100	3,81 5,56	7,62 11,12	25,24 28,88	27,06	9,51	+ 5,04 -
100	37,38 35,56	100 - 200	7,52 7,42	15,04 14,84	40,28 43,72	42,00	5,79	+ 4,76 -
200	29,86 28,14	200 - 400	16,03 15,47	32,06 30,94	72,34 74,66	73,50	2,23	+ 3,21 -
400	13,82 12,67	400 - 630	13,04 12,00	26,08 24,00	98,42 98,66	98,50	0,17	+ 0,33 -
630	0,79 0,67	630 - 750	0,79 0,67	1,58 1,34	100,00 100,00	100,00	-	-
750	0,00 0,00	750 - 1000	- -	- -	- -	-	-	-
1000	- -							

Les résultats du tableau 85 pouvaient être représentés graphiquement de deux manières différentes :

- (1) Abscisse - tailles des particules en μ
Ordonnée - poids cumulatif des fractions sur l'échelle de probabilité, en pourcent.
- (2) Abscisse - tailles des particules en μ sur l'échelle logarithmique
Ordonnée - poids cumulatif des fractions sur l'échelle de probabilité, en pourcent.

Dans les deux cas, nous n'avons pas obtenu une droite. Il ne s'agissait donc ni d'une distribution normale, ni d'une distribution log-normale.

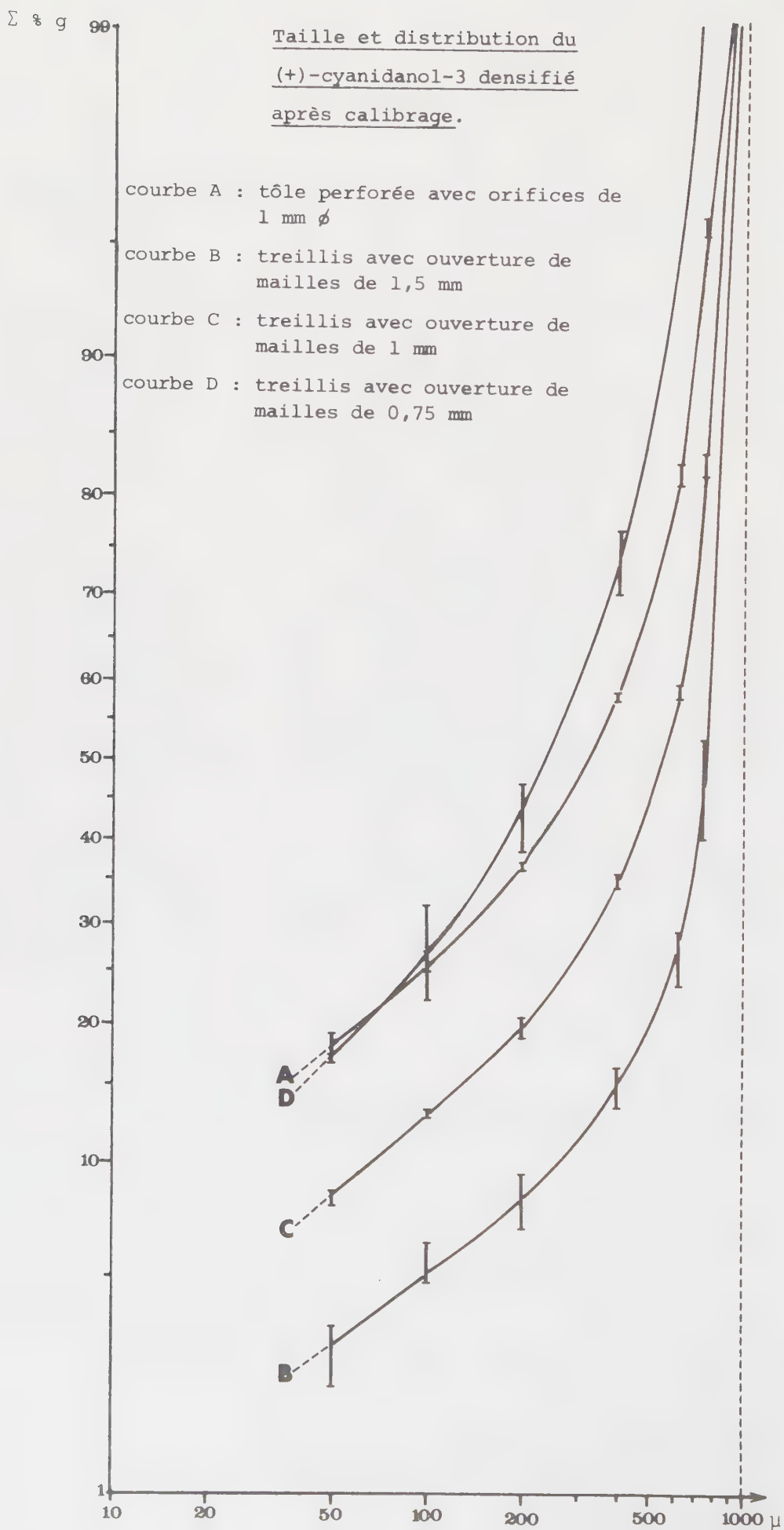
C'est la seconde manière d'établir le graphique qui a été adoptée, puisqu'elle facilitait la comparaison des courbes. Pour chaque type de calibrage, nous avons porté les valeurs moyennes avec leur écart pour P.0,05 (il n'a malheureusement pas été possible de faire plus de deux déterminations par échantillon vu la longueur du mode opératoire). Voir la figure 42.

Choix de la grille pour calibrer les vermicelles.

La tôle perforée avec des orifices de 1 mm et le treillis à ouverture de mailles de 0,75 mm ont été éliminés à cause de la formation exagérée de poudre (les particules dont la taille est inférieure à 200 μ sont considérées comme poudre). Nous avons également renoncé à utiliser le treillis de 1,5 mm étant donné qu'il permettait le passage d'un trop grand nombre de vermicelles non cassés.

Puisque le produit a été densifié avec une tôle perforée avec des orifices de 1 mm de diamètre, il semblait logique de choisir pour le calibrage des treillis à l'ouverture de mailles de 1 mm. Par ailleurs, le produit calibré lors des essais avec le treillis de 1 mm paraissait plus régulier, et la courbe correspondante présentait moins d'écart, avec une probabilité de 5 %.

Nous avons donc calibré les produits provenant des 5 essais de séchage avec le granulateur *Frewitt* monté de treillis de 1 mm.



III.4.- Caractéristiques chimiques et physiques du (+)-cyanidanol-3
densifié, séché, calibré.

Echantillonnage

Poids d'une charge : ~ 5000 g

Quantité d'échantillon pour les analyses : ~ 250 g

Les échantillons ont été prélevés selon la technique décrite à la page 60.

III.4.1.- Humidité des vermicelles séchés.

(selon la méthode et le mode opératoire décrits à la page 64).

Tableau 86.

Prise d'échan- tillon	RKF	Facteur RKF	H ₂ O	% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$	$s/\bar{x}$ %
<u>Séchage I</u>						
472 mg	4,69 ml	4,75	22,27 mg	4,95 %	4,89	3,66 %
443 mg	4,38 ml	"	20,80 mg	4,93 %		
483 mg	4,72 ml	"	22,42 mg	4,64 %		
477 mg	4,84 ml	"	22,99 mg	5,06 %		
<u>Séchage II</u>						
247 mg	2,16 ml	5,01	10,82 mg	4,58 %	4,64	1,22 %
224 mg	2,01 ml	"	10,07 mg	4,70 %		
234 mg	2,06 ml	"	10,32 mg	4,61 %		
216 mg	1,93 ml	"	9,67 mg	4,68 %		
<u>Séchage III</u>						
371 mg	3,30 ml	5,03	16,60 mg	4,68 %	4,59	2,45 %
339 mg	2,92 ml	"	14,68 mg	4,53 %		
282 mg	2,40 ml	"	12,07 mg	4,47 %		
307 mg	2,74 ml	"	13,78 mg	4,70 %		
<u>Séchage IV</u>						
300 mg	2,52 ml	5,10	12,85 mg	4,47 %	4,53	2,42 %
308 mg	2,69 ml	"	13,71 mg	4,66 %		
420 mg	3,49 ml	"	17,80 mg	4,42 %		
260 mg	2,24 ml	"	11,42 mg	4,59 %		
<u>Séchage V</u>						
427 mg	3,44 ml	5,11	17,58 mg	4,29 %	4,53	3,70 %
384 mg	3,28 ml	"	16,76 mg	4,56 %		
259 mg	2,27 ml	"	11,60 mg	4,68 %		
335 mg	2,88 ml	"	14,71 mg	4,59 %		

Analyse de variance

$$F_{\text{calculé}} = 5,104 > F_{0,05} (4;15) = 3,056$$

Les produits provenant des 5 essais de séchage ont des humidités significativement différentes. Etant donné que la moyenne d'humidité de l'essai de séchage I semble plus élevée, nous avons fait une autre analyse de variance en l'excluant et obtenu le résultat suivant :

$$F_{\text{calculé}} = 0,8165 < F_{0,05} (3;12) = 3,490$$

Il n'y a pas de différence significative d'humidité entre les produits issus des essais de séchage II, III, IV et V. Par contre, l'humidité du produit provenant de l'essai de séchage I diffère significativement des autres parce que les conditions lors de ce séchage n'étaient pas les mêmes que pour les essais suivants. Malgré cela, l'humidité des produits des 5 essais de séchage est très proche de l'humidité optimale (4,30 % H₂O d.b.)

Les coefficients de variation montrent une variabilité plus importante avec les produits densifiés et séchés. Ce phénomène est probablement dû à la réduction de la surface spécifique du produit.

III.4.2.- Contrôles d'activité optique.

Selon la méthode et le mode opératoire décrits à la page 61.

Tableau 87.

Prise d'échan- tillon	Humidité moyenne du produit % H ₂ O d.b.	Correction du poids par humidité (Q)	Mesure de la solution [α] ₅₈₉	Activité optique		
				calculée	$\bar{x}$	s/ $\bar{x}$ %
<u>Séchage I</u>		8,5804 g	+ 2,546 + 2,539 + 2,541	+ 14,84 + 14,79 + 14,81	+ 14,81	0,16 %
9,000 g	4,89 %					
<u>Séchage II</u>						
9,000 g	4,64 %					
8,6009 g	+ 2,548 + 2,552 + 2,540	+ 14,81 + 14,83 + 14,76	+ 14,80	0,24 %		
					<u>Séchage III</u>	
					9,000 g	4,59 %
					<u>Séchage IV</u>	
8,6050	+ 2,520 + 2,528 + 2,531	+ 14,64 + 14,69 + 14,70	+ 14,67	0,21 %		
					9,000 g	4,59 %
					<u>Séchage V</u>	
					9,000 g	4,53 %
8,6099	+ 2,540 + 2,544 + 2,549	+ 14,75 + 14,77 + 14,80	+ 14,77	0,16 %		
					<u>Séchage VI</u>	
					9,000 g	4,53 %
					<u>Séchage VII</u>	
8,6099	+ 2,550 + 2,554 + 2,546	+ 14,81 + 14,83 + 14,78	+ 14,80	0,17 %		
					9,000 g	4,53 %
					<u>Séchage VIII</u>	
					9,000 g	4,53 %

Analyse de variance

$$F_{\text{calculé}} = 11,0465 > F_{0,05} (4;10) = 3,478$$

Les activités optiques des 5 charges diffèrent entre elles. La différence est cependant très faible et elle est comparable à celle existant entre les produits non densifiés.

III.4.3.- Contrôle du produit par CCM.

Selon la méthode et le mode opératoire décrits à la page 63.

Tableau 88.

	Distances		Calcul de Rf. $\frac{A}{D}$
	Point de départ - spot en cm (A)	Point de départ - ligne de front cm (D)	
Témoin 1	9,5 cm	14,4 cm	0,65
Témoin 2	8,6 cm	13,6 cm	0,63
Séchage I	9,3 cm	14,4 cm	0,64
Séchage II	9,4 cm	14,4 cm	0,65
Séchage III	9,4 cm	14,4 cm	0,65
Séchage IV	9,4 cm	14,4 cm	0,65
Séchage V	9,4 cm	14,4 cm	0,65

Un seul spot, les Rf très similaires à ceux des témoins, l'absence de traînées et d'autres taches indiquent que la densification et le séchage du produit n'ont pas occasionné de dégradation.

III.4.4.- Densité du produit.

Selon la méthode et le mode opératoire de la page 68.

Tableau 89. Densité réelle.

Prise d'échantillon : 10,000 g

(-0,04 ml à ajouter aux lectures)

Echan- tillon	Volume mesuré V_r	Volume mesuré après correction V_{rc}	Densité réelle calculée $\rho_r = \frac{M}{V_{rc}}$	$\bar{\rho}_r$	$s/\bar{\rho}_r$
	ml	ml	g/ml	g/ml	%
<u>Séchage I</u>					
1	6,57	6,61	1,512	1,494	1,57
2	6,58	6,62	1,510		
3	6,80	6,84	1,461		
4	6,66	6,70	1,492		
<u>Séchage II</u>					
1	6,49	6,53	1,531	1,507	1,12
2	6,60	6,64	1,506		
3	6,63	6,67	1,499		
4	6,66	6,70	1,492		
<u>Séchage III</u>					
1	6,76	6,80	1,470	1,482	1,02
2	6,61	6,65	1,503		
3	6,69	6,73	1,485		
4	6,75	6,79	1,472		
<u>Séchage IV</u>					
1	6,59	6,63	1,508	1,509	1,03
2	6,52	6,56	1,524		
3	6,55	6,59	1,517		
4	6,68	6,72	1,488		
<u>Séchage V</u>					
1	6,52	6,56	1,524	1,499	1,38
2	6,58	6,62	1,510		
3	6,70	6,74	1,484		
4	6,71	6,75	1,481		

Analyse de variance

$$F_{\text{calculé}} = 0,9831 < F_{0,05} (4,15) = 3,056$$

Il n'y a pas de différence significative entre les densités réelles des produits provenant des 5 essais de densification et séchage.

Les coefficients de variation sont plus importants que ceux du produit non densifié. Etant donné que chaque substance a une densité réelle propre, ces variations sont dues uniquement au volume important des pores ne communiquant pas avec la surface du produit.

Tableau 90. Densité apparente.

Echan- tillon	t*	A (G1 + t)	B (G2 + t)	G3 (B - A)	V _{Hg} (G3 : ρ _{Hg})	V _a (V _{pycn} ^{**} - V _{Hg})	ρ _a	$\bar{\rho}_a$
	g	g	g	g	ml	ml	g/ml	g/ml
<u>Séchage I</u>								
^{**}								
(b) 1	87,92	88,92	383,48	294,56	21,6685	1,0115	0,9886	0,9965
(b) 2	87,91	88,91	383,34	294,43	21,6589	1,0211	0,9793	
(a) 3	87,88	88,88	409,02	320,14	23,5502	0,9298	1,0755	
(b) 4	87,95	88,95	382,84	293,89	21,6192	1,0608	0,9426	
<u>Séchage II</u>								
(a) 1	87,86	88,86	408,53	319,67	23,5156	0,9644	1,0369	1,0412
(b) 2	87,95	88,95	382,84	293,89	21,6192	0,9298	1,0755	
(a) 3	87,85	88,85	408,75	319,90	23,5326	0,9474	1,0555	
(a) 4	87,84	88,84	408,00	319,14	23,4767	1,0033	0,9967	
<u>Séchage III</u>								
(b) 1	87,57	88,57	384,06	295,49	21,7369	0,9531	1,0492	1,0647
(a) 2	87,90	88,90	409,36	320,46	23,5738	0,9062	1,1035	
(b) 3	87,89	88,89	383,57	294,68	21,6773	1,0027	0,9973	
(a) 4	87,90	88,90	409,42	320,52	23,5782	0,9018	1,1088	
<u>Séchage IV</u>								
(b) 1	87,62	88,62	383,67	295,05	21,7045	0,9755	1,0251	1,0168
(a) 2	88,18	89,18	408,62	319,44	23,4987	0,9813	1,0190	
(b) 3	87,61	88,61	383,27	294,66	21,6758	1,0042	0,9958	
(a) 4	88,19	89,19	408,74	319,55	23,5058	0,9732	1,0275	
<u>Séchage V</u>								
(a) 1	88,18	89,18	408,58	319,40	23,4958	0,9842	1,0160	1,003
(a) 2	88,18	89,18	408,24	319,06	23,4708	1,0092	0,9909	
(b) 3	87,25	88,25	383,06	294,81	21,6869	0,9930	1,0069	
(a) 4	88,18	89,18	408,32	319,14	23,4767	1,0033	0,9967	

* tare après graissage.

** Pour faciliter les mesures, nous avons utilisé deux pycnomètres :

pycnomètre (b) $\bar{V} = 22,68$ ml

pycnomètre (a) $\bar{V} = 24,48$ ml

Analyse de variance

$$F_{\text{calculé}} = 2,29861 < F_{0,05} (4;15) = 3,056$$

Il n'y a pas de différence significative entre les densités apparentes des produits provenant des 5 essais de densification et séchage.

Tableau 91. Densité de décharge.

Echan- tillon	V_d ml	G g	ρ_d g/ml	$\bar{\rho}_d$ g/ml	$s/\bar{\rho}_d$ %
<u>Séchage I</u>					
1	200	119,50	0,598	0,592	0,70
2	200	118,00	0,590		
3	200	118,45	0,592		
4	200	117,40	0,587		
<u>Séchage II</u>					
1	200	117,10	0,585	0,598	1,70
2	200	120,30	0,601		
3	200	122,00	0,610		
4	200	119,00	0,595		
<u>Séchage III</u>					
1	200	120,00	0,600	0,601	1,05
2	200	122,10	0,610		
3	200	119,05	0,595		
4	200	119,75	0,599		
<u>Séchage IV</u>					
1	200	116,80	0,584	0,589	0,75
2	200	118,00	0,590		
3	200	119,20	0,596		
4	200	117,60	0,588		
<u>Séchage V</u>					
1	200	122,12	0,611	0,600	1,43
2	200	120,15	0,602		
3	200	120,00	0,600		
4	200	117,90	0,590		

Analyse de variance

$$F_{\text{calculé}} = 2,200 < F_{0,05} (4;15) = 3,056$$

La différence entre les densités de décharge des 5 essais n'est pas significative.

Tableau 92. Calcul du volume d'air total et du volume d'air contenu dans les pores de diamètre inférieur à 15 μ .

$\bar{\rho}_d$	$\bar{\rho}_a$	$\bar{\rho}_r$	Volume d'air total $\epsilon = 1 - \frac{\rho_d}{\rho_r}$	Volume d'air contenu dans les pores (15 μ) $\epsilon = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_r}$
g/ml	g/ml	g/ml	%	%
<u>Séchage I</u>				
0,592	0,9965	1,494	60,37	33,30
<u>Séchage II</u>				
0,598	1,0412	1,507	60,32	30,91
<u>Séchage III</u>				
0,601	1,0647	1,482	59,44	28,16
<u>Séchage IV</u>				
0,589	1,0168	1,509	60,97	32,62
<u>Séchage V</u>				
0,600	1,0030	1,499	59,97	33,09

Tableau 93. Comparaison des volumes d'air

	Volume d'air total	Volume d'air entre les amas des particules	Volume d'air contenu dans les pores des amas
Produits densifiés	~ 60 %	~ 28 %	~ 32 %
Produits non densifiés	~ 76 %	~ 18 %	~ 58 %

Nous remarquons que le volume d'air total du produit densifié est moins important que celui des produits non densifiés. De plus, le volume d'air contenu dans les pores des amas est diminué d'environ 45 % par la densification. En pratique, nos expériences ont démontré que le dégazage du produit densifié au cours de la compression est facilité et que le risque de décalottage est aussi considérablement diminué. Cela est dû au fait que le dégazage de l'air entre les amas des particules se fait plus rapidement que celui dans les pores des amas.

III.4.5.- Analyse de taille, forme et distribution des particules.

Selon la méthode et le mode opératoire de la page 182.

Tableau 94.

Ouverture de mailles des tamis	Refus pesé sur les tamis	Limites de taille des particules passées à travers le tamis (D _t)	Quantité de produit passée à travers le tamis			
			g	% g	Σ % g	Σ % g moyenne
μ	g	μ				
Séchage I						
50	46,40	0 - 50	3,60	7,20	7,20	7,55
	46,05		3,95	7,90	7,90	
100	44,60	50 - 100	1,80	3,60	10,80	11,31
	44,09		1,96	3,92	11,82	
200	42,30	100 - 200	2,30	4,60	15,40	15,97
	41,73		2,36	4,72	16,54	
400	36,82	200 - 400	5,48	10,96	26,36	27,28
	35,90		5,83	11,66	28,20	
630	25,44	400 - 630	11,38	22,76	49,12	50,51
	24,05		11,85	23,70	51,90	
750	12,45	630 - 750	12,99	25,98	75,10	76,50
	11,05		13,00	26,00	77,90	
1000	0,00	750 - 1000	12,45	24,90	100,00	100,00
	0,00		11,05	22,10	100,00	
Séchage II						
50	45,97	0 - 50	4,03	8,06	8,06	8,20
	45,83		4,17	8,34	8,34	
100	43,56	50 - 100	2,41	4,82	12,88	13,01
	43,43		2,40	4,80	13,14	
200	40,19	100 - 200	3,37	6,74	19,62	19,89
	39,92		3,51	7,02	20,16	
400	32,69	200 - 400	7,50	15,00	34,62	34,91
	32,40		7,52	15,04	35,20	
630	20,76	400 - 630	11,92	23,86	58,48	58,64
	20,60		11,80	23,60	58,80	
750	9,00	630 - 750	11,76	23,52	82,00	84,85
	8,65		11,95	23,90	87,70	
1000	0,00	750 - 1000	9,00	18,00	100,00	100,00
	0,00		8,65	17,30	100,00	

Séchage III		0 - 50	3,39 3,82	6,78 7,64	6,78 7,64	7,21
50	46,61 46,18	50 - 100	2,05 2,19	4,10 4,38	10,88 12,02	11,45
100	44,56 43,99	100 - 200	2,72 2,57	5,44 5,14	16,32 17,16	16,74
200	41,84 41,42	200 - 400	6,91 6,15	13,82 12,30	30,14 29,46	29,80
400	34,93 35,27	400 - 630	12,68 12,05	25,36 24,10	55,50 53,56	54,53
630	22,25 23,22	630 - 750	12,53 13,29	25,06 26,58	80,56 80,14	80,35
750	9,72 9,94	750 - 1000	9,72 9,93	19,44 19,86	100,00 100,00	100,00
1000	0,00 0,00					
Séchage IV		0 - 50	3,17 3,82	6,34 7,64	6,34 7,64	6,99
50	46,83 46,18	50 - 100	1,73 2,19	3,46 4,38	9,80 12,02	10,91
100	45,10 43,99	100 - 200	2,79 2,57	5,58 5,14	15,38 17,16	16,27
200	42,31 41,42	200 - 400	6,82 6,15	13,64 12,30	29,02 29,46	29,24
400	35,49 35,27	400 - 630	12,22 12,05	24,44 24,10	53,46 53,56	53,51
630	23,27 23,22	630 - 750	13,22 13,29	26,44 26,58	79,90 80,14	80,02
750	10,05 9,93	750 - 1000	10,05 9,93	20,10 19,86	100,00 100,00	100,00
1000	0,00 0,00					
Séchage V		0 - 50	2,29 2,02	4,58 4,04	4,58 4,04	4,31
50	47,71 47,98	50 - 100	1,55 2,24	3,10 4,48	7,68 8,52	8,10
100	46,16 45,74	100 - 200	2,14 2,61	4,28 5,22	11,96 13,74	12,85
200	44,02 43,13	200 - 400	4,95 5,70	9,90 11,40	21,86 25,14	23,50
400	39,07 37,43	400 - 630	10,15 10,42	20,30 20,84	42,16 45,98	44,07
630	28,92 27,01	630 - 750	14,47 14,06	28,94 28,12	71,10 74,10	72,60
750	14,45 12,95	750 - 1000	14,45 12,95	28,90 25,90	100,00 100,00	100,00
1000	0,00 0,00					

Tableau 95. Reproductibilité de la taille et distribution des particules du (+)-cyanidanol-3 densifié, séché, calibré.

Limites de tailles des particules (D_t) μ	Fractions en % du poids						
	Séchage I Σ % g	Séchage II Σ % g	Séchage III Σ % g	Séchage IV Σ % g	Séchage V Σ % g	Moyenne	Ecart (P.0,05)
0 - 50	7,55	8,20	7,21	6,99	4,31	6,85	$\pm 2,92$
50 - 100	11,31	13,01	11,45	10,91	8,10	10,95	$\pm 3,50$
100 - 200	15,97	19,89	16,74	16,27	12,85	16,34	$\pm 4,91$
200 - 400	27,28	34,91	29,80	29,24	23,50	18,95	$\pm 8,13$
400 - 630	50,51	58,64	54,53	53,51	44,07	52,25	$\pm 10,62$
630 - 750	76,50	84,85	80,35	80,02	72,60	78,86	$\pm 9,00$
750 - 1000	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	-

En calculant l'écart (P.0,05), nous avons inféré les résultats à la population entière et sommes arrivés à la conclusion suivante :

Dans un travail exécuté dans nos conditions expérimentales, la quantité de la poudre fine, dans 95 % des cas, ne serait pas inférieure à 11,43 % et ne dépasserait pas 21,25 %. Ces chiffres indiquent les limites de la reproductibilité concernant la taille et la distribution.

La densité de décharge, la densité apparente, la quantité d'air totale et la quantité d'air entre les amas des particules, dépendent de la taille et de la distribution des particules. Les difficultés de compression et d'encapsulation augmentent proportionnellement à la grandeur de la surface spécifique qui elle-même dépend du pourcentage des particules inférieures à 200 μ .

$\Sigma \% g$

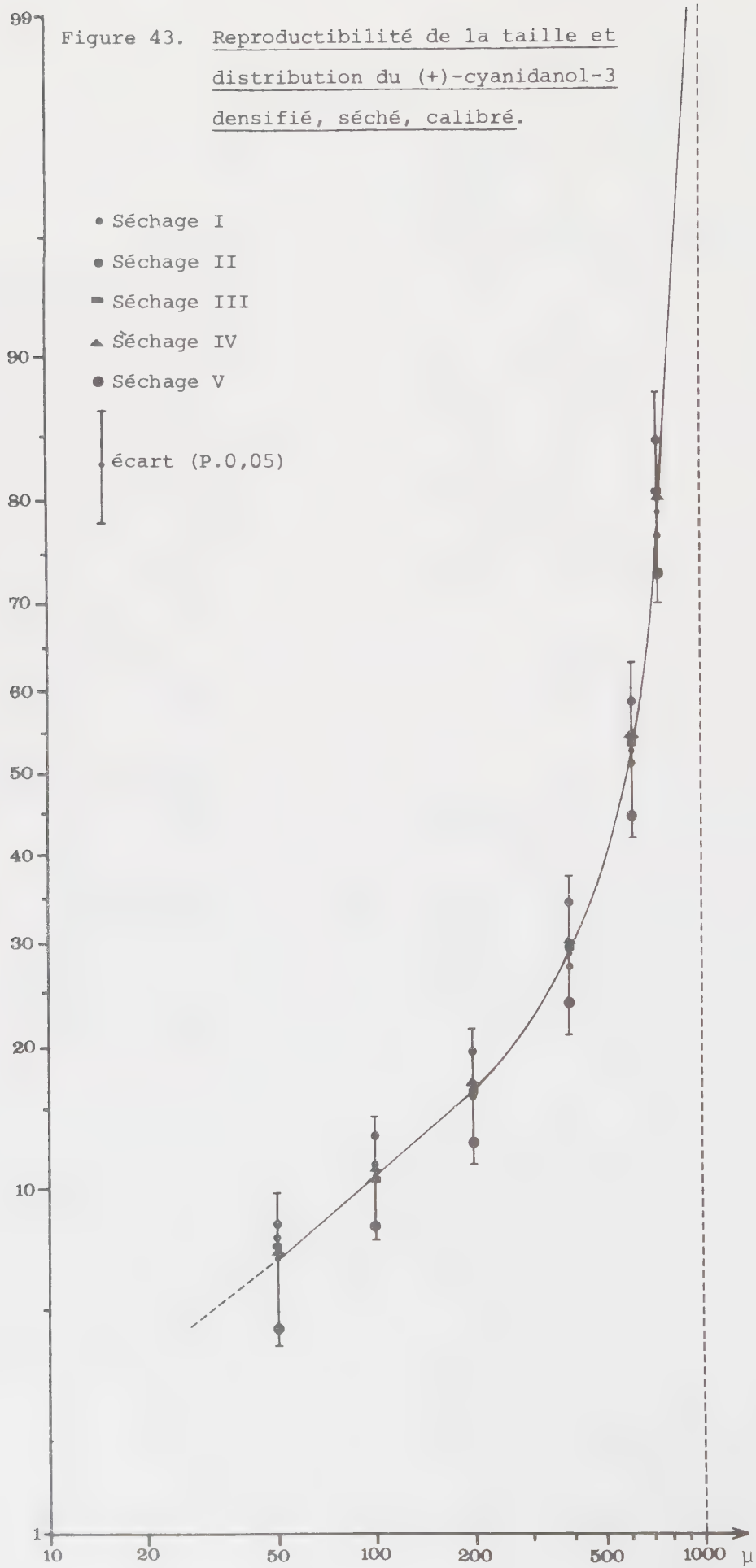


Tableau 96. Comparaison de la fraction des particules inférieures à 200 μ .

Produit séché dans le lit fluidisé	Produit séché dans le séchoir sous vide	Produit densifié et séché
Séchage I : 98,70 %	Séchage VI : 96,58 %	Séchage I : 15,97 %
" II : 96,60 %	" VII : 96,43 %	" II : 19,89 %
" III : 98,15 %	" VIII : 96,77 %	" III : 16,74 %
		" IV : 16,27 %
		" V : 12,85 %

Si on compare les produits séchés dans le lit fluidisé ou le séchoir sous vide avec le produit densifié et séché, on remarque une très grande différence dans la taille et la distribution des particules.

Le tableau 96 établit une comparaison des fractions des particules inférieures à 200 μ (particules pouvant être considérées comme poudre fine) et comporte également les résultats des tableaux 99 et 139.

La quantité de poudre fine pour le produit densifié et séché est considérablement diminuée.

III.4.6.- Vitesse d'écoulement.

Selon la méthode et le mode opératoire décrits à la page 100.

Prise d'échantillon : 200 g

Tableau 97.

Temps d'écoulement sec	Taux d'écoulement g/min		
	x	$\bar{x}$	$s/\bar{x} \%$
<u>Séchage I</u>			
7,0	1714		
7,2	1666		
7,3	1643		
7,6	1579		
6,8	1765	1673	4,21 %
<u>Séchage II</u>			
7,3	1644		
7,5	1600		
7,7	1558		
7,4	1621		
7,2	1666	1618	2,56 %
<u>Séchage III</u>			
7,2	1666		
7,0	1714		
6,8	1765		
6,8	1765		
7,4	1622	1706	3,67 %
<u>Séchage IV</u>			
7,2	1666		
7,2	1666		
7,0	1714		
6,8	1765		
7,1	1690	1700	2,43 %
<u>Séchage V</u>			
7,6	1579		
7,4	1621		
7,1	1690		
7,5	1600		
7,0	1714	1641	3,56 %

Analyse de variance

$$F_{\text{calculé}} = 2,3012 < F_{0,05} (4;20) = 2,866$$

Il n'y a pas de différence significative entre les taux d'écoulement des 5 charges et on peut donc estimer qu'il y a une reproductibilité.

La vitesse d'écoulement dépend de la taille, de la forme et de la distribution des particules. La diminution de la quantité de poudre rend l'écoulement du produit possible. Un bon écoulement diminue la variation de poids des comprimés et des capsules.

III.4.7.- Vitesse de dissolution.

Selon la méthode et le mode opératoire de la page 102.

Tableau 98. Détermination de la vitesse de dissolution du produit provenant de l'essai de séchage I.

Temps en sec x'_i	Détermination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
38	1	9,8398	50	0,608	0,610	0,9684
	2	9,9587		1,363	1,363	0,9247
	3	10,1507		1,008	1,010	0,9444
76	1	10,2476	100	1,132	1,130	0,8200
	2	9,7403		1,070	1,070	0,7774
	3	10,2422		1,072	1,070	0,7962
114	1	9,9400	100	0,766	0,766	0,6822
	2	9,7635		0,685	0,685	0,6422
	3	9,9575		0,718	0,717	0,6585
152	1	9,9334	100	0,466	0,466	0,5608
	2	9,9157		0,418	0,418	0,5176
	3	10,1407		0,435	0,435	0,5328
190	1	10,1236	100	0,274	0,273	0,4530
	2	9,7627		0,254	0,252	0,4009
	3	10,0674		0,254	0,254	0,4204
228	1	9,9244	50	0,314	0,312	0,3582
	2	9,6442		0,294	0,294	0,2787
	3	9,9307		0,290	0,290	0,3137

Tableau 99. Résultats du tableau 98.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 2
Coefficient de corrélation r		- 0,99657	- 0,99907	- 0,99795
"t" calculé "t" 0,001 (4)		24,1111	46,5893	31,1881
		8,610	8,610	8,610
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,0678$ $- 0,0032 x'$	$y' = 1,0387$ $- 0,0034 x'$	$y' = 1,0517$ $- 0,0033 x'$
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		21 sec	11 sec	15 sec
$y' = 0,7937$ $x' = 50 \%$ du produit dissout		85 - 21 sec = 64 sec	73 - 11 sec = 62 sec	77 - 15 sec = 62 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		312 - 11 sec = 301 sec	308 - 11 sec = 297 sec	317 - 15 sec = 302 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	10,00 ml	9,79 ml	10,08 ml
	s	0,152303 ml	0,117549 ml	0,120357 ml
	Ecart (P,0,05)	$\pm 0,29$ ml	$\pm 0,23$ ml	$\pm 0,23$ ml

Tableau 100. Détermination de la vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage II

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
38	1	9,6954	20	0,436	0,436	0,9913
	2	10,0692		1,280	1,280	0,9728
	3	10,0310		0,588	0,585	0,9879
76	1	10,0631	100	1,014	1,014	0,8708
	2	9,7930		1,124	1,124	0,8347
	3	10,1721		0,769	0,770	0,8978
114	1	9,9937	100	0,918	0,918	0,7231
	2	9,8224		0,824	0,822	0,6933
	3	10,1163		0,978	0,978	0,7485
152	1	10,0050	100	0,570	0,570	0,5884
	2	9,7371		0,504	0,504	0,5632
	3	10,1491		0,612	0,615	0,6115
190	1	9,9079	100	0,331	0,331	0,4709
	2	9,7287		0,298	0,297	0,4579
	3	10,0465		0,369	0,368	0,4881
228	1	0,8352	50	0,379	0,379	0,3629
	2	10,0215		0,344	0,344	0,3523
	3	10,1240		0,420	0,420	0,3723

Tableau 101. Résultats du tableau 100

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		- 0,99878	- 0,99812	- 0,99845
"t" calculé "t" 0,001 (4)		40,5738	32,6072	35,9586
		8,610	8,610	8,610
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1156$ - 0,0034 x'	$y' = 1,0823$ - 0,0033 x'	$y' = 1,1287$ - 0,0033 x'
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		34 sec	25 sec	38 sec
$y' = 0,7937$ $x' = 50 \%$ du produit dissout		95 - 34 sec = 61 sec	88 - 25 sec = 63 sec	100 - 38 sec = 62 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		331 - 34 sec = 297 sec	330 - 25 sec = 305 sec	337 - 38 sec = 299 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	9,92 ml	9,86 ml	10,10 ml
	s	0,134796 ml	0,147013 ml	0,05624 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,26$ ml	$\pm 0,29$ ml	$\pm 0,11$ ml

Tableau 102. Détermination de la vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage III

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$
				Y_1	Y_2	
38	1	10,0699	20	0,736	0,736	0,9846
	2	10,0298		0,604	0,604	0,9875
	3	10,0790		0,499	0,499	0,9897
76	1	10,1094	100	1,118	1,118	0,8465
	2	10,0936		0,989	0,989	0,8688
	3	10,0018		0,925	0,926	0,8814
114	1	9,8775	100	0,838	0,836	0,7065
	2	10,0264		0,920	0,918	0,7195
	3	10,0560		0,972	0,972	0,7268
152	1	10,0461	100	0,500	0,500	0,5841
	2	9,9368		0,549	0,549	0,5903
	3	9,9700		0,595	0,595	0,5871
190	1	10,1055	100	0,288	0,288	0,4812
	2	10,0353		0,310	0,308	0,4819
	3	9,9356		0,356	0,356	0,4565
228	1	9,9398	50	0,328	0,326	0,3963
	2	10,055		0,364	0,364	0,3841
	3	9,9228		0,408	0,408	0,3224

Tableau 103. Résultats du tableau 102

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		-0,99573	- 0,99768	- 0,99932
"t" calculé "t" 0,001 (4)		21,5845	29,3129	54,3930
		8,610	8,610	8,610
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,0825$ $- 0,0031 x'$	$y' = 1,1027$ $- 0,0032 x'$	$y' = 1,1357$ $- 0,0036 x'$
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		26 sec	31 sec	37 sec
$y' = 0,7937$ $x' = 50 \%$ du produit dissout		92 - 26 sec = 66 sec	95 - 31 sec = 64 sec	95 - 37 sec = 58 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		346 - 26 sec = 320 sec	340 - 31 sec = 309 sec	317 - 37 sec = 280 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	10,02 ml	10,02 ml	9,99 ml
	s	0,094947 ml	0,050803 ml	0,063537 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,18$ ml	$\pm 0,10$ ml	$\pm 0,12$ ml

Tableau 104. Détermination de la vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage IV

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$
				y_1	y_2	
38	1	9,4546	20	0,458	0,456	0,9911
	2	9,9827		0,516	0,516	0,9894
	3	9,9575		0,513	0,512	0,9895
76	1	9,6829	100	1,010	1,010	0,8762
	2	9,6117		0,970	0,969	0,8802
	3	9,6636		0,876	0,876	0,8915
114	1	9,8379	100	0,917	0,916	0,7340
	2	9,7248		0,910	0,910	0,7428
	3	9,7902		0,956	0,956	0,7493
152	1	9,8524	100	0,567	0,567	0,6079
	2	9,8081		0,570	0,570	0,6204
	3	9,8061		0,576	0,575	0,6283
190	1	9,8613	100	0,332	0,332	0,5006
	2	9,7396		0,350	0,352	0,5131
	3	9,9323		0,345	0,345	0,5243
228	1	9,8359	50	0,400	0,400	0,4043
	2	9,8018		0,400	0,398	0,4229
	3	9,8443		0,414	0,414	0,4346

Tableau 105. Résultats du tableau 104

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		- 0,99814	- 0,99807	- 0,99765
"t" calculé "t" 0,001 (4)		32,8335 8,160	32,1918 8,160	29,1723 8,160
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1047$ - 0,0032 x'	$y' = 1,1004$ - 0,0030 x'	$y' = 1,1026$ - 0,0030 x'
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		33 sec	32 sec	34 sec
$y' = 0,7937$ $x' = 50 \%$ du produit dissout		98 - 33 sec = 65 sec	100 - 32 sec = 68 sec	102 - 34 sec = 68 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		350 - 33 sec = 317 sec	360 - 32 sec = 328 sec	366 - 34 sec = 332 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	9,86 ml	9,99 ml	9,89 ml
	s	0,138834 ml	0,081387 ml	0,080944 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,27$ ml	$\pm 0,15$ ml	$\pm 0,15$ ml

Tableau 106. Détermination de la vitesse de dissolution du produit
provenant de l'essai de séchage V

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$
				y_1	y_2	
38	1	10,0661	20	0,332	0,332	0,9932
	2	10,1185		0,275	0,275	0,9944
	3	9,9326		0,298	0,298	0,9940
76	1	9,7117	100	0,778	0,778	0,9077
	2	9,9929		0,798	0,798	0,9038
	3	10,0181		0,918	0,918	0,8878
114	1	9,8196	100	1,020	1,020	0,7603
	2	9,9404		1,033	1,033	0,7503
	3	9,9330		0,983	0,980	0,7366
152	1	9,8969	100	0,638	0,638	0,6267
	2	10,0666		0,653	0,653	0,6049
	3	9,8561		0,613	0,613	0,5988
190	1	9,9578	100	0,386	0,386	0,5057
	2	9,9115		0,383	0,383	0,4733
	3	9,8666		0,372	0,372	0,4692
228	1	9,7208	50	0,431	0,431	0,4032
	2	9,9422		0,445	0,444	0,3382
	3	9,7832		0,410	0,410	0,3484

Tableau 107. Résultats du tableau 106

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélacion r		- 0,99794	- 0,99834	- 0,99919
"t" calculé "t" 0,001 (4)		31,1121 8,160	34,7708 8,160	49,6852 8,160
		la dépendance entre x' et y' est hautement significative		
la formule de la droite de régression y' = a + b x'		y' = 1,1284 - 0,0032 x'	y' = 1,1493 - 0,0035 x'	y' = 1,1347 - 0,0035 x'
le temps de latence y' = l x' = t _h		39 sec	42 sec	38 sec
y' = 0,7937 x' = 50 % du produit dissout		103 - 39 sec = 64 sec	100 - 42 sec = 58 sec	98 - 38 sec = 60 sec
y' = 0 x' = temps de dissolution complète		349 - 39 sec = 310 sec	323 - 42 sec = 281 sec	326 - 38 sec = 288 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	9,75 ml	9,77 ml	9,83 ml
	s	0,161018 ml	0,122743 ml	0,104942 ml
	Ecart (P.0,05)	± 0,31 ml	± 0,24 ml	± 0,20 ml

Nous avons comparé par une analyse de variance les temps de dissolution des 5 charges d'essais :

Tableau 108.

Déter- mination	Séchage I	Séchage II	Séchage III	Séchage IV	Séchage V
1	311 sec	297 sec	320 sec	317 sec	310 sec
2	297 "	305 "	309 "	328 "	281 "
3	302 "	299 "	280 "	332 "	288 "
$\bar{t}$	303 "	300 "	303 "	325 "	293 "

$$H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5$$

$$F_{\text{calculé}} = 2,868 < F_{0,05} (4,10) = 3,478$$

on accepte H_0

Les temps de dissolution ne différant pas significativement, on peut estimer qu'il y a reproductibilité de la vitesse de dissolution.

Nous avons ensuite comparé la vitesse de dissolution du produit densifié et séché et celle des produits séchés dans le lit fluidisé et le séchoir sous vide, par analyse de variance.

H_0 = le temps moyen de dissolution du produit séché dans le lit fluidisé = le temps moyen de dissolution du produit séché dans le séchoir sous vide = le temps moyen de dissolution du produit densifié et séché

$$F_{\text{calculé}} = 0,9588 < F_{0,05} (10,22) = 2,028$$

Il n'y a pas de différence significative entre les vitesses de dissolution des produits traités des 3 façons différentes.

La densification ayant diminué la surface spécifique, on pouvait normalement s'attendre à une diminution de la vitesse de dissolution. Dans notre cas, elle n'a pas diminué : elle a même légèrement tendu à augmenter, quoique de façon non significative.

Nous avons observé que les vermicelles subissaient une désintégration dans la cellule de dissolution, et avons étudié ce phénomène à l'aide d'un compteur de particules *Coulter*.

III.4.8.- Etude de désintégration des vermicelles dans un milieu liquide par compteur de particules *Coulter*.

Le compteur *Coulter* permet de déterminer la taille et la distribution des particules par comptage. Le premier champ d'application du compteur était le comptage rapide des érythrocytes du sang. Actuellement, son emploi s'est étendu aux domaines suivants (29)(31)(37)(36) :

- Industrie chimique : photographie, colorants, terre réfractaire, catalyseurs chimiques.
- Industrie pharmaceutique : taille et distribution des principes actifs solides, suspensions, émulsions, injectables (38).

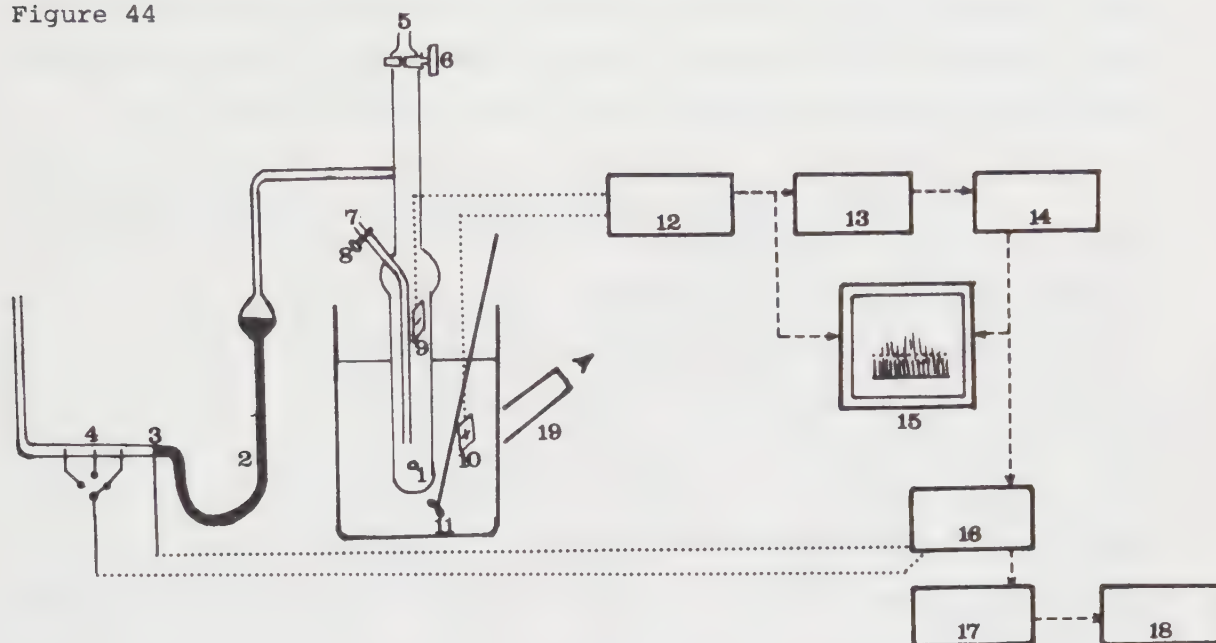
Principe de la méthode.

Les particules à analyser sont suspendues dans une solution d'électrolyte. Pour chaque mesure, on aspire un volume donné de suspension à l'aide d'une pompe à mercure, à travers un orifice de diamètre choisi. De part et d'autre de l'orifice sont placées deux électrodes de platine. En passant à travers l'orifice, les particules déplacent un volume d'électrolyte égal à leur propre volume et provoquent une hausse de la résistance électrique mesurée entre les deux électrodes. L'amplitude de cette variation est directement proportionnelle au volume des particules en suspension (D_v). Ces impulsions sont amplifiées et comptées. En variant le réglage du seuil de perception, il est possible d'effectuer une classification d'après la taille des

particules, ce qui permet de tracer les courbes de distribution.

Description schématique et fonctionnement de l'appareil.

Figure 44



- 1 Ouverture de l'orifice
- 2 Manomètre à mercure
- 3 Contact de mise en circuit de la pompe
- 4 3 contacts de mise hors circuit de la pompe (3 volumes de suspension correspondant aux différentes ouvertures des orifices)
- 5 Raccord à la pompe à vide
- 6 Robinet principal
- 7 Raccord de remplissage
- 8 Robinet de remplissage
- 9 Electrode de platine à l'intérieur du tube
- 10 Electrode de platine dans le becher
- 11 Agitateur
- 12 Amplificateur principal
- 13 Dispositif discriminateur
- 14 Amplificateur d'impulsions
- 15 Oscillographe cathodique
- 16 Compteur
- 17 Registre digital
- 18 Enregistreur sur papier
- 19 Microscope pour contrôle visuel de l'orifice.

Le coeur du compteur *Coulter* est un tube de verre dans la partie inférieure duquel est enchâssé un saphir percé d'un orifice (1). Il existe des tubes de verre présentant des orifices de saphir de 20 à 2000 μ de diamètre. La plus grande particule à mesurer ne devrait pas avoir un diamètre supérieur à $1/3 - 1/2$ de celui de l'orifice. Le tube de verre est relié d'une part à un manomètre à mercure (2), d'autre part à une pompe à vide (5) et à un raccord pour le remplissage du tube (7).

Avant chaque série de mesures, tout le système est rempli au moyen du robinet de remplissage (8) de l'électrolyte dans lequel seront suspendues les particules à examiner. Un agitateur (11) permet de garder la suspension des particules homogène. Les électrodes en platine, de chaque côté de l'orifice (9) (10), mesurent la hausse de la résistance électrique. Lorsqu'on ouvre le robinet principal (6), le mercure est soulevé par le vide jusqu'au contact de mise en circuit de la pompe (3) (début du comptage). En redescendant par la gravité, la colonne de mercure commence à aspirer la suspension des particules à travers l'orifice (1). Cette aspiration continue jusqu'à ce que le mercure atteigne le contact de mise hors circuit de la pompe (4) (fin du comptage).

Ce dispositif permet de mesurer toujours le même volume de suspension d'une façon précise. La sélection des 3 contacts de mise hors circuit se fait approximativement de la façon suivante :

- le contact 1 correspond à un volume d'aspiration de 0,05 ml de suspension. Il est recommandé pour des orifices jusqu'à 70 μ de diamètre.
- le contact 2 correspond à un volume d'aspiration de 0,5 ml de suspension. Il est recommandé pour des orifices de 70 à 200 μ de diamètre.
- le contact 3 correspond à un volume d'aspiration de 2 ml de suspension. Il est recommandé pour des orifices ayant un diamètre supérieur à 200 μ .

Le passage d'une particule à travers l'orifice provoque une hausse de la résistance électrique, directement proportionnelle au volume de la particule. Cette résistance est mesurée par les deux électrodes et l'impulsion est transmise à l'amplificateur principal (12). Un oscillographe cathodique (15) indique par un trait vertical chaque passage de particule à travers

l'orifice. Au moyen d'un commutateur (*current switch*), on fait varier l'intensité du courant passant à travers les deux électrodes de platine placées des deux côtés de l'orifice. Il est ainsi possible de varier la hauteur de l'impulsion. Un sélecteur d'amplification (*gain switch*) (14) permet de varier l'amplification. Grâce au dispositif discriminant (13) (*threshold dial*), on arrive à couper les impulsions par le haut et par le bas. Ainsi, seules les impulsions se trouvant entre les 2 seuils de perception sont comptées. Cette différenciation des impulsions divise l'image sur l'oscilloscope en un champ clair et un champ foncé.

Une fois que le comptage est terminé, le robinet principal (6) est ouvert et le mercure retourne dans son réservoir de départ. Après lecture, le compteur est remis à son point zéro et les pôles des électrodes sont intervertis, ce qui évite une électrolyse éventuelle.

Le tableau ci-après donne le volume de suspension à aspirer pour chaque diamètre de l'orifice, et le facteur de coïncidence correspondant (31).

Tableau 109.

Ouverture de l'orifice	Volume de la suspension à aspirer	Facteur de coïncidence	Intervalle de tailles des particules	Comptage maximum pour 10 % de coïncidence
μ	ml	p	μ	
1000	2	625,0	400-20	160
560	2	109,76	224-11	910
400	2	40,0	160-8,0	2'500
280	2	13,72	112-5,6	7'288
280	0,5	54,88	112-5,6	1'822
200	2	5,0	80-3,0	20'000
200	0,5	20,0	80-4,0	5'000
140	2	1,715	56-2,8	58'300
140	0,5	6,86	56-2,8	14'580
100	2	0,625	40-2,0	160'000
100	0,5	2,5	40-2,0	40'000
100	0,05	25,0	40-2,0	4'000
70	2	0,2144	28-1,4	466'470
70	0,5	0,8575	28-1,4	116'600
50 *	0,5	0,3125	20-1,0	320'000
50 *	0,05	3,125	20-1,0	32'000
30 *	0,5	0,0675	12-0,6	1'481'500
30 *	0,05	0,675	12-0,6	148'150

* le taux de comptage ne devrait pas excéder 5000 particules par seconde.

Procédure d'analyse.

Echantillonnage.

L'échantillon doit être pris de façon qu'il soit représentatif du produit à analyser.

Mise en suspension.

Le produit à analyser doit être mis en suspension dans une solution d'électrolyte. Ni le solvant, ni l'électrode ne devraient réagir avec le produit à analyser. Chaque produit étant un cas particulier, une mise au point d'analyse s'impose.

Choix du solvant.

Pour des substances insolubles dans l'eau, on utilise souvent de l'eau distillée. Pour des substances solubles dans l'eau, on peut avoir recours à deux possibilités : l'utilisation de solvants organiques ou la préparation d'une solution saturée avec la substance à analyser.

Il existe un grand choix d'électrolytes. La liste suivante indique les solvants et les électrolytes couramment employés (37)(29).

Electrolytes aqueux

<u>Electrolyte</u>	<u>Solvant</u>	<u>Emploi</u>
NaCl	0,9 - 6 % eau distillée	produits insolubles dans l'eau
$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (pyrophosphate de sodium)	4 % eau distillée	" "
$(\text{NaPO}_3)_6$ (hexaméthaphosphate)	4 % eau distillée	" "
$\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ (phosphate trisodique)	4 % eau distillée	" "

Pour augmenter la viscosité de la phase de solvant et ainsi stabiliser la suspension des particules, une adjonction de glycérol ou de sucre peut être faite dans les solutions d'électrolyte. Dans certains cas, on peut également ajouter certaines substances conservatrices pour empêcher la prolifération des micro-organismes (0,5 % formaline).

Electrolytes non aqueux

<u>Electrolyte</u>	<u>Solvant</u>	<u>Emploi</u>
H_2SO_4	6 % acétone-eau (80/20)	produits solubles dans l'eau
iodure de lithium	20 % alcool isobutylique	" "
chlorure de lithium	2 % alcool méthylique	" "

Filtres.

Nous avons employé des filtres *Millipore GS NP 04700 25 ca GS*, $\varnothing$ 0,22 μ , pour filtrer les solutions d'électrolyte.

Réglage du compteur.

- Détermination d'adaptation d'impédance (*matching switch*).

Le réglage doit se faire en fonction de la solution d'électrolyte et du diamètre de l'orifice. Pour un orifice de 50 μ de diamètre, le réglage se fait de la façon suivante :

- Introduire dans le becher la solution d'électrolyte.
- Maintenir le robinet principal ouvert.
- Vérifier à l'aide du microscope que l'orifice n'est pas obstrué.
- Mesurer à l'aide d'un voltmètre la différence de potentiel entre les 2 électrodes en tenant compte de l'inversion du courant.

<u>Solution d'électro- lyte</u>	<u>Différence de potentiel</u>	<u>K d'adaptation d'impédance</u>
0,9 % NaCl	24,5	20
1,0 % "	28,0	20
2,0 % "	14,5	10

Puisque nous avons utilisé une solution de 1,0 % de chlorure de sodium, nous avons réglé le K d'adaptation d'impédance à 20.

- Réglage du préamplificateur (*gain trimmer*).

La sensibilité du préamplificateur a été réglée à une valeur de 4.

Choix de l'orifice et réglage de la pompe.

Un examen au microscope du (+)-cyanidanol-3 après la désintégration a révélé une taille des particules assez petite. Nous avons par conséquent choisi d'utiliser l'orifice de 50 μ de diamètre correspondant au volume de suspension à aspirer de 0,05 ml (selon le tableau 109).

Etalonnage du compteur.

L'étalonnage doit être effectué avec une suspension de cellules ou de particules de dimensions connues. Pour obtenir un bon facteur d'étalonnage, il est préférable de le choisir de façon que le diamètre moyen des particules soit compris entre 3 et 40 % du diamètre de l'orifice.

Le facteur d'étalonnage permet d'établir un rapport entre les réglages du compteur et les diamètres des sphères équivalentes des particules (D_v).

Etalon utilisé : suspension de latex avec un diamètre des particules de 10,06 μ .

Mode opératoire :

- Mettre une petite quantité de la suspension de latex dans la solution d'électrolyte de NaCl à 1,0 %.
- Actionner l'agitateur et régler la vitesse de rotation en évitant de créer des remous près de l'orifice.

- Ouvrir le robinet principal (6).
- En réglant l'intensité du courant (*current switch*) à 1 et l'amplification (*gain switch*) à 4, le spectre de l'étalon se situe au tiers inférieur de l'écran de l'oscilloscope cathodique.
- Régler le seuil supérieur T_u à 100.
- Estimer le seuil inférieur T_l correspondant au diamètre des particules de la façon suivante :

Régler T_l à une valeur et faire la mesure. Nous avons réglé $T_l = 44$
 $x = 2876$

Régler $T_l/2 = 22$. Faire deux mesures : $x_1 = 6324$

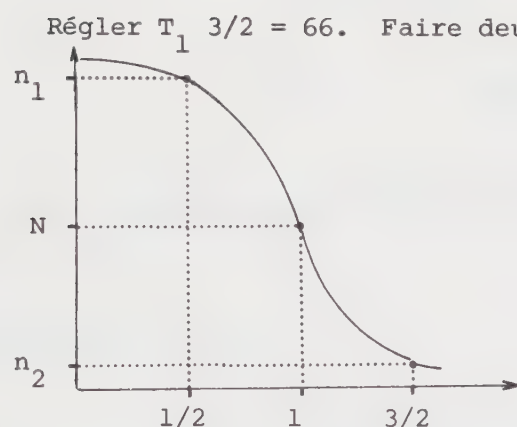
$$x_2 = 6268$$

$$n_1 = \frac{x_1 + x_2}{2} = 6296$$

Régler $T_l \ 3/2 = 66$. Faire deux mesures : $x_1 = 425$

$$x_2 = 407$$

$$n_2 = \frac{x_1 + x_2}{2} = 416$$



Déterminer le seuil inférieur d'abord en calculant :

$$N = \frac{n_1 + n_2}{2} = 3356 \quad \text{puis en réglant } T_l \text{ successivement de façon}$$

à trouver une valeur très proche de celle de N .

$$T_l = 42 \quad N = 3089$$

$$T_l = 40 \quad N = 3549$$

$$T_l = 41 \quad N = 3228$$

$T_l = 40,5$	$N = 3405$
--------------	------------

En réglant le seuil inférieur à 40,5 on trouve une valeur N expérimentale très proche de celle de N calculée.

- Calcul des coefficients d'étalonnage k .

Le coefficient d'étalonnage est donné par les formules suivantes :

$$k_V = \frac{V}{A.I.T_1} \quad \text{ou} \quad k_\phi = \frac{\phi}{\sqrt[3]{A.I.T_1}}$$

Le volume ou le diamètre peut être calculé à l'aide de ces constantes d'étalonnage.

k_V = coefficient d'étalonnage pour le volume
 k_ϕ = coefficient d'étalonnage pour le diamètre
 A = valeurs d'amplification
 I = valeurs d'intensité
 T_1 = seuil inférieur

Nous avons déterminé k_ϕ de la façon suivante :

$$k_\phi = \frac{\phi}{\sqrt[3]{I.A.T_1}} = \frac{10,06}{\sqrt[3]{1.4.40,5}} = \underline{\underline{1,845}}$$

ϕ = diamètre des particules de latex : 10,06 μ
 I = intensité 1
 A = amplification 4
 T_1 = seuil inférieur 40,5

La valeur de k calculée reste valable s'il n'y a pas de changement d'orifice, de réglage de base électronique (d'impédance, préamplification) et de la solution d'électrolyte.

Calcul du facteur de coïncidence.

Il peut, dans certains cas, se produire une perte de comptage due au passage simultané de deux ou plusieurs particules à travers l'orifice. Elles sont alors enregistrées et comptées comme une seule impulsion. On peut diminuer ce risque en travaillant avec des suspensions diluées. Il est cependant préférable d'effectuer une correction des résultats indiqués par le lecteur digital.

La correction peut se faire par méthode graphique ou par calcul.
Nous préférons cette dernière méthode qui permet plus de précision.

$$\overline{\Delta n} + n' = \overline{\Delta n}_c$$

$\overline{\Delta n}$ = moyenne des lectures

n' = nombre de particules à ajouter

$\overline{\Delta n}_c$ = moyenne des lectures corrigées

n' se calcule de la façon suivante :

$$n' = p \cdot \left(\frac{\overline{\Delta n}}{1000} \right)^2$$

où p facteur de coïncidence se calcule d'après la formule suivante :

$$p = 2,5 \cdot \left(\frac{\phi}{100} \right)^3 \cdot \frac{500}{V}$$

ϕ = diamètre de l'orifice employé

V = volume d'aspiration en microlitres

Afin que la précision de contrôle ne soit pas diminuée, il faut veiller que n' calculé ne dépasse pas 10 % de n .

Détermination du bruit de fond.

Il est nécessaire de faire une série de comptages à blanc avant chaque mesure. Si la filtration des solutions d'électrolyte est correctement effectuée, le bruit de fond est assez faible. Nous avons étudié ce bruit de fond en filtrant nos solutions d'électrolyte deux fois de suite à travers le filtre *Millipore* décrit à la page 217 et avons obtenu les moyennes figurant dans le tableau 110.

Remarque : le (+)-cyanidanol-3 étant soluble dans cette solution d'électrolyte, nous avons ajouté de notre principe actif jusqu'à l'obtention de la saturation.

Tableau 110.

Classe des particules $\varnothing \mu$	Bruit de fond $\bar{x}$
28,89	-
22,93	-
18,20	-
14,45	-
11,46	-
9,10	-
7,22	2
5,73	9
4,55	21
3,61	36
2,87	42
2,27	77
1,80	143
1,43	686
1,14	908

Pour trouver $\bar{\Delta n}$ corrigé pour chaque classe de particules, la formule de la page 221 devient :

$$\bar{\Delta n}_c = \bar{\Delta n} + n' - \text{bruit de fond}$$

Détermination du temps de désintégration et mesure de la taille et distribution des particules désintégrées.

Conditions de mesure

Orifice utilisé	: 50 μ de diamètre
Adaptation d'impédence	: 20 k
Réglage de préamplification	: 4
Volume aspiré	: 0,05 ml
Facteur de calibrage	: 1,845
Facteur de coïncidence	: p = 3,125
Réglage des seuils	: 20 et 40,5 pour les mesures de toutes les classes

Tableau 111. Calcul des diamètres moyens des classes.

I	A	V_L Volume inférieur des classes $V_L = T_L \cdot I \cdot A$	V_U Volume supérieur des classes $V_U = T_U \cdot I \cdot A$	$\bar{V}$ Volume moyen $\bar{V} = \frac{V_L + V_U}{2}$	ϕ moyen des classes $\phi = k_{\phi}^3 \sqrt{\bar{V}}$
Intensité du courant	Amplification du courant	μ^3	μ^3	μ^3	μ
4	32	2560	5120	3840	28,89
4	16	1280	2560	1920	22,93
4	8	640	1280	960	18,20
4	4	320	640	480	14,45
2	4	160	320	240	11,46
2	2	80	160	120	9,10
1	2	40	80	60	7,22
1	1	20	40	30	5,73
1/2	1	10	20	15	4,55
1/2	1/2	5	10	7,5	3,61
1/4	1/2	2,5	5	3,75	2,87
1/4	1/4	1,25	2,5	1,875	2,27
1/8	1/4	0,625	1,25	0,938	1,80
1/8	1/8	0,3125	0,625	0,469	1,43
1/16	1/8	0,15625	0,3125	0,234	1,14

Détermination du temps de désintégration.

Lorsqu'on introduit une pointe à spatule du produit densifié dans le becher de l'appareil, on observe que la désintégration semble être complète après 2 à 3 minutes d'agitation. On peut alors commencer à mesurer la dernière classe des particules (ϕ 1,14 μ) avec des intervalles réguliers jusqu'à ce que le nombre mesuré soit le plus reproductible possible.

Nous avons effectué ces déterminations avec nos produits densifiés. Après la désintégration à la température ambiante dans une solution d'électrolyte saturée de (+)-cyanidanol-3 qui dure 4 à 5 minutes, il a été possible de déterminer la taille et la distribution des particules.

Tableau 112. Taille et distribution du produit provenant de l'essai de séchage I après la désintégration.

Ø des classes μ	Δ_n			$\overline{\Delta}_n$	$\overline{\Delta}_{nc}$	$\overline{\Delta}_{nc} \cdot \overline{v}$	$\gamma \%$	$\Sigma \Delta_{nc} \cdot \overline{v}$	$\Sigma \gamma \%$
28,89	0	0	0	0	-	-	-	-	-
22,93	2	1	2	1,6	1,6	3'072	0,63	488'210	100,00
18,20	5	7	5	5,6	5,6	5'376	1,10	485'138	99,37
14,45	29	32	44	35	35	16'800	3,44	479'762	98,27
11,46	97	101	109	102,3	102,3	24'552	5,03	462'962	94,82
9,10	298	289	273	289,6	289,6	34'752	7,12	438'410	89,79
7,22	779	780	759	772,6	770,6	46'236	9,47	403'658	82,68
5,73	2'078	2'047	2'064	2'063	2'067,3	62'019	12,70	357'422	73,21
4,55	4'776	4'804	4'898	4'826	4'877	73'155	14,98	295'403	60,51
3,61	10'272	10'632	10'584	10'496,3	10'804	81'030	16,60	222'248	45,52
2,87	18'339	18'325	17'969	18'211	19'205	72'019	14,75	141'218	28,93
2,27	22'982	22'637	23'003	22'874	24'432	45'810	9,38	69'199	14,17
1,80	18'714	17'982	17'832	18'176	19'065	17'883	3,66	23'389	4,79
1,43	8'505	8'662	8'749	8'638,7	8'185	3'839	0,79	5'506	1,13
1,14	8'006	7'694	7'817	7'839	7'125	1'667	0,34	1'667	0,34

Les classes de tailles des particules suivaient une progression logarithmique. Un test rapide de la distribution a révélé que cette dernière était très proche de log-normale, mais statistiquement de façon non significative.

N'ayant, par conséquent, pas pu comparer les produits du point de vue distribution des particules, nous nous sommes contentés de calculer l'écart pour chaque classe.

Tableau 113. Taille et distribution des particules après la désintégration.

ø des classes μ	Distribution des particules en g % (γ %)							
	Séchage					$\bar{\gamma}$ %	$\Sigma \bar{\gamma}$ %	Ecart (P.0,05)
	I	II	III	IV	V			
22,93	0,63	1,26	0,99	0,66	0,46	0,80	100,00	-
18,20	1,10	2,10	1,59	1,31	1,18	1,45	99,20	$\pm 0,63$
14,45	3,44	3,26	2,87	1,92	3,21	2,94	97,20	$\pm 0,04$
11,46	5,03	4,59	5,22	3,53	5,27	4,73	94,80	$\pm 1,92$
9,10	7,12	7,49	7,51	6,51	6,00	6,97	90,08	$\pm 2,88$
7,22	9,47	10,26	11,61	9,44	11,98	10,55	83,15	$\pm 3,73$
5,73	12,70	13,31	14,47	12,92	14,33	13,55	72,60	$\pm 4,93$
4,55	14,98	14,71	16,10	15,05	15,95	15,36	59,05	$\pm 6,11$
3,61	16,60	15,13	16,29	15,59	15,49	15,82	43,69	$\pm 6,88$
2,87	14,75	13,12	12,80	13,52	12,42	13,32	27,87	$\pm 7,04$
2,27	9,38	8,72	6,90	10,19	8,15	8,67	14,55	$\pm 6,34$
1,80	3,66	4,09	2,68	5,79	3,72	3,99	5,88	$\pm 4,21$
1,43	0,79	1,32	0,66	2,39	1,24	1,28	1,89	$\pm 2,02$
1,14	0,34	0,64	0,33	1,18	0,60	0,62	0,61	$\pm 0,68$

Détermination de la surface spécifique après la désintégration.

Calculer le poids de la substance qui a passé à travers l'orifice de la façon suivante :

$$\Sigma \overline{\Delta n}_c \cdot \bar{V} \cdot \rho_r = \text{poids en } \gamma$$

Puis calculer la surface du produit qui a passé à travers l'orifice et faire la somme :

$$\Sigma (\bar{\phi})^2 \cdot \pi \cdot \overline{\Delta n}_c = \text{surface en } \mu^2$$

$$\text{surface spécifique} = \frac{\text{surface en } m^2}{\text{poids en } g}$$

Tableau 114. Calcul de la surface spécifique du produit provenant de l'essai de séchage I après la désintégration.

ϕ des classes	$S = \pi \cdot \phi^2$	$\overline{\Delta n}_c$	$S \cdot \overline{\Delta n}_c$
μ	μ^2		μ^2
28,89	2'620,74	0	-
22,93	1'650,95	1,6	2'641,52
18,20	1'040,09	5,6	5'824,50
14,45	655,63	35	22'947,05
11,46	412,38	102,3	42'186,47
9,10	260,02	289,6	75'301,79
7,22	163,69	770,6	126'139,51
5,73	103,09	2'067,3	213'117,96
4,55	65,00	4'877	317'005,0
3,61	40,91	10'804	441'991,64
2,87	25,87	19'205	496'833,35
2,27	16,17	24'432	395'065,44
1,80	10,17	19'065	193'891,05
1,43	6,41	8'185	52'465,85
1,14	4,08	7'125	29'070,0

$$\begin{aligned} \Sigma S \cdot \overline{\Delta n}_c &= 2\,414\,481,14 \mu^2 \\ &= 0\,000\,002\,414\,481 \text{ m}^2 \\ &= \text{surface totale} \end{aligned}$$

$$\Sigma \overline{\Delta n}_c \cdot \bar{V} \cdot \rho_r = 0,000\,000\,712\,298 \text{ g}$$

$$\text{surface spécifique} = \frac{0,000\ 002\ 414\ 481\ \text{m}^2}{0,000\ 000\ 712\ 298\ \text{g}} = \underline{\underline{3,39\ \text{m}^2/\text{g}}}$$

Séchage I	3,39 m ² /g
Séchage II	3,30 m ² /g
Séchage III	3,07 m ² /g
Séchage IV	3,66 m ² /g
Séchage V	3,25 m ² /g

Discussion.

Après la désintégration, la totalité des particules avaient une taille inférieure à 23 µ et environ 90 % d'entre elles une taille inférieure à 10 µ. Nous pouvons donc considérer le produit densifié, une fois la désintégration terminée, comme micronisé, ce qui explique que malgré une réduction du volume de décharge et de la surface spécifique après la densification, la vitesse de dissolution n'ait pas diminué.

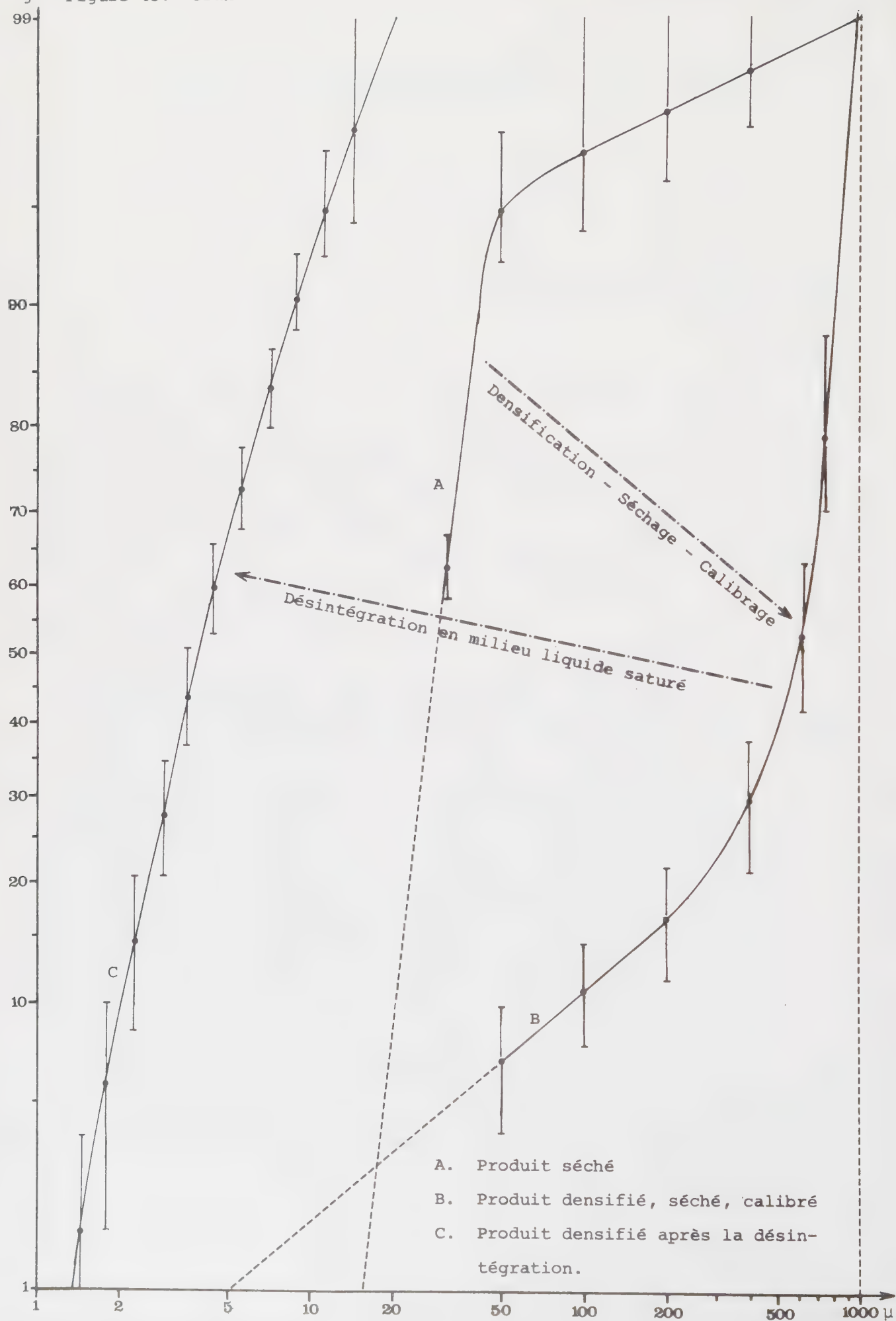
III.5.- Conclusion.

Les objectifs que nous nous étions fixé au début de nos travaux semblent être atteints puisque nous avons obtenu un produit

- chimiquement pur et non dégradé,
- avec une humidité optimale stable dans les conditions atmosphériques ambiantes normales,
- avec une taille et distribution des particules favorisant un bon écoulement, une densité satisfaisante, une quantité d'air contenue dans le produit ne rendant pas la compression difficile,
- avec une vitesse de dissolution inchangée par rapport au produit simplement séché.

La figure 45 représente la transformation de la taille et distribution des particules par l'opération de densification/séchage/calibrage, puis la désintégration des particules dans un milieu aqueux saturé (produit micronisé).

Figure 45. Transformation de la taille et distribution des particules



CHAPITRE IV

MISE AU POINT DES FORMES GALENIQUES

D'après *Widmann*, une forme galénique par voie orale devrait présenter les caractéristiques suivantes (60) :

- les principes actifs doivent être stables, même en cas d'incompatibilités physiques ou chimiques,
- la stabilité des excipients utilisés doit être assurée même dans les climats extrêmes,
- les principes actifs doivent se résorber rapidement sans provoquer d'irritations,
- les excipients utilisés doivent être dénués de toute action physiologique inopportune,
- la dose des principes actifs doit atteindre un haut degré d'exactitude,
- le produit doit pouvoir se prendre sans causer d'incommodation par l'odeur, le goût ou l'aspect,
- la taille de la forme galénique ne doit pas poser de problèmes lors de la prise,
- la production sur une grande échelle, par voie mécanique, doit être possible, tout en assurant la constance rigoureuse de certaines qualités du produit (exactitude de la dose, aspect, etc.)

IV.1.- Capsules en gélatine dure.

IV.1.1.- Considérations préliminaires.

Les capsules en gélatine dure jouent le rôle de petits récipients correspondant à une unité de prise. Elles ne peuvent être considérées comme des articles de conditionnement étant donné qu'elles sont absorbées par le patient. De ce fait, il est nécessaire de les contrôler au même titre que les excipients (58).

Les capsules en gélatine dure présentent trois caractères fondamentaux (59) :

- elles sont destinées à être absorbées par voie orale,
- elles représentent une unité de prise,
- le principe actif est contenu dans une enveloppe isolante soluble dans les sucs digestifs.

Ces caractères sont également propres aux autres formes pharmaceutiques suivantes :

- les comprimés recouverts, enrobés à sec, laqués, dragéifiés,
- les cachets en amidon,
- les capsules molles.

Le cachet est certainement la forme la plus proche de la capsule. Cependant, son développement est resté très limité du fait qu'il est plus fragile, que sa forme aplatie ne permet pas la même précision dans le réglage de poids du produit, et que les machines de remplissage ne sont pas aussi perfectionnées que celles des capsules en gélatine dure. Quant aux capsules en gélatine molle, elles sont destinées à contenir des produits liquides ou en suspension dans une huile appropriée.

IV.1.2.- Caractéristiques des capsules en gélatine dure (59)(60).

Les capsules en gélatine dure sont constituées uniquement de gélatine, d'eau et de colorants. Selon les données d'un des fabricants,

- le résidu de la combustion ne doit pas excéder 1 %
- " " graisseux " " " " 0,02 %
- " " arsénieux " " " " 1 p.p.m.
- et la teneur en eau doit être inférieure à 12 % (w.b.) (61).

Les colorants et pigments utilisés dans la fabrication des capsules doivent satisfaire aux exigences des prescriptions légales ou des pharmaco-

copées (61). Au moyen de 4 colorants de base :

	<u>color index 1956</u>
- jaune de tartrazine	19140 *
- rouge d'amarante	16185 *
- rouge d'érythrosine	45430 *
- bleu d'indigotine	73015 *

et d'un pigment utilisé comme opacifiant :

- dioxyde de titane	77891 *
---------------------	---------

il est possible d'obtenir 44 nuances donnant à leur tour 1892 possibilités de combinaisons (61).

* admis par les prescriptions légales de la Suisse et de la majorité des pays du monde.

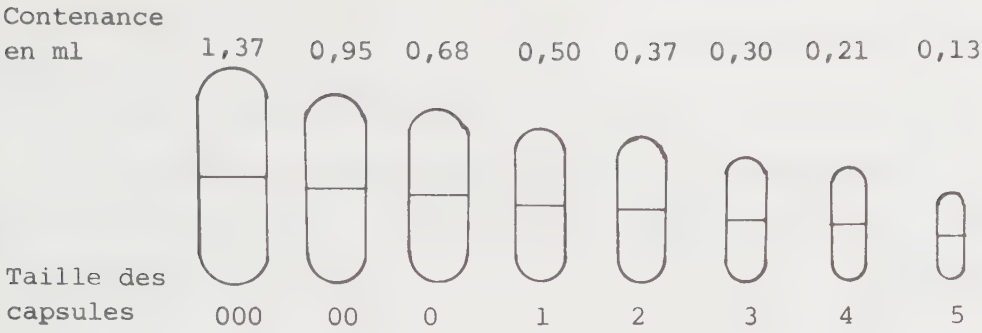
Tailles disponibles pour les capsules en gélatine dure (62).

Tableau 115.

		000	00	0	1	2	3	4	5
Longueur du corps	en mm	22,35	20,37	18,59	16,73	15,57	13,79	12,52	9,37
Longueur de la coiffe	en mm	14,37	13,08	10,79	9,65	9,01	8,12	7,26	5,58
Longueur totale fermée	en mm	28,00	23,50	21,30	19,30	17,90	16,10	14,10	10,30
Diamètre du corps	en mm	9,52	8,12	7,23	6,60	5,96	5,46	4,95	4,57
Diamètre de la coiffe	en mm	9,90	8,50	7,62	6,90	6,35	5,71	5,20	4,82
Poids	en mg	169	129	106	79	65	53	43	27
Capacité :									
Parke-Davis	en ml	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13
Eli-Lilly	en ml	1,42	0,92	0,70	0,50	0,40	0,37	0,21	0,12

- Les tolérances sur la longueur du corps et de la coiffe sont de $\pm 0,2$ à $\pm 0,3$ mm.
- L'épaisseur des doubles parois est de 0,17 à 0,21 mm avec des tolérances de $\pm 0,012$ à 0,017 mm.
- La différence des diamètres extérieurs du corps et de la coiffe est de 0,25 à 0,40 mm.

Figure 46.



Systèmes de blocage des capsules en gélatine dure (62)(58).

Scellage par point.

Il consiste à souder à l'aide d'une pointe chaude le milieu de la zone de recouvrement du corps (partie inférieure) par la coiffe (partie supérieure).

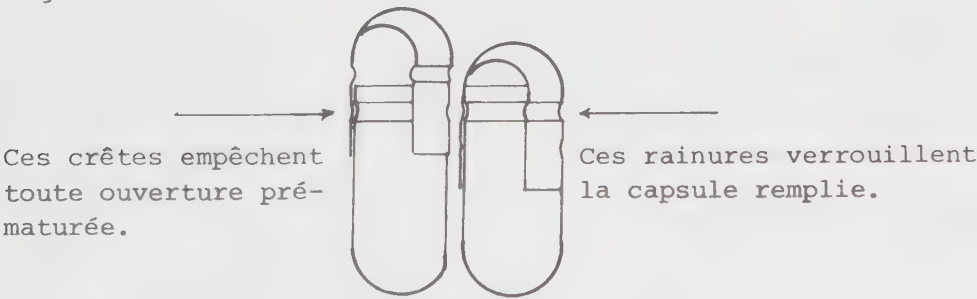
Le banderollage.

Il s'agit d'appliquer une bande de gélatine chaude autour de la capsule, sur la zone du corps recouverte par la coiffe, puis de la laisser refroidir à l'air libre.

Le verrouillage mécanique.

- Procédé *Snap-Fit*

Figure 47.



- Procédé *Lok-Cap*

Une entaille de 3 dentures à l'intérieur du couvercle assure un verrouillage par simple pression verticale.



Figure 48.

IV.1.3.- Choix de l'encapsuleuse.

Les opérations de remplissage de capsules, qu'elles soient manuelles, semi-automatiques ou entièrement automatiques, comprennent les phases suivantes (65) : rectification des capsules vides, ouverture, remplissage et fermeture.

Les machines automatiques peuvent être classées en 3 catégories, selon la méthode de remplissage utilisée :

- remplissage par arasement,
- " " vis sans fin,
- " " compresseo-doseur.

Nous avons choisi une encapsuleuse fonctionnant selon cette dernière méthode de remplissage.

IV.1.4.- Description et fonctionnement de l'encapsuleuse choisie (58) (59)(64)(65)(66).

Machine à encapsuler par compresseo-doseur *Zanasi*, modèle LZ 64.

Le cycle de travail de cette machine rotative comprend les phases successives suivantes :

Alimentation de la machine en capsules vides.

Les capsules vides sont mises en vrac dans la trémie d'alimentation A puis, par un mouvement mécanique, elles sont conduites l'une après l'autre vers le mécanisme d'orientation.

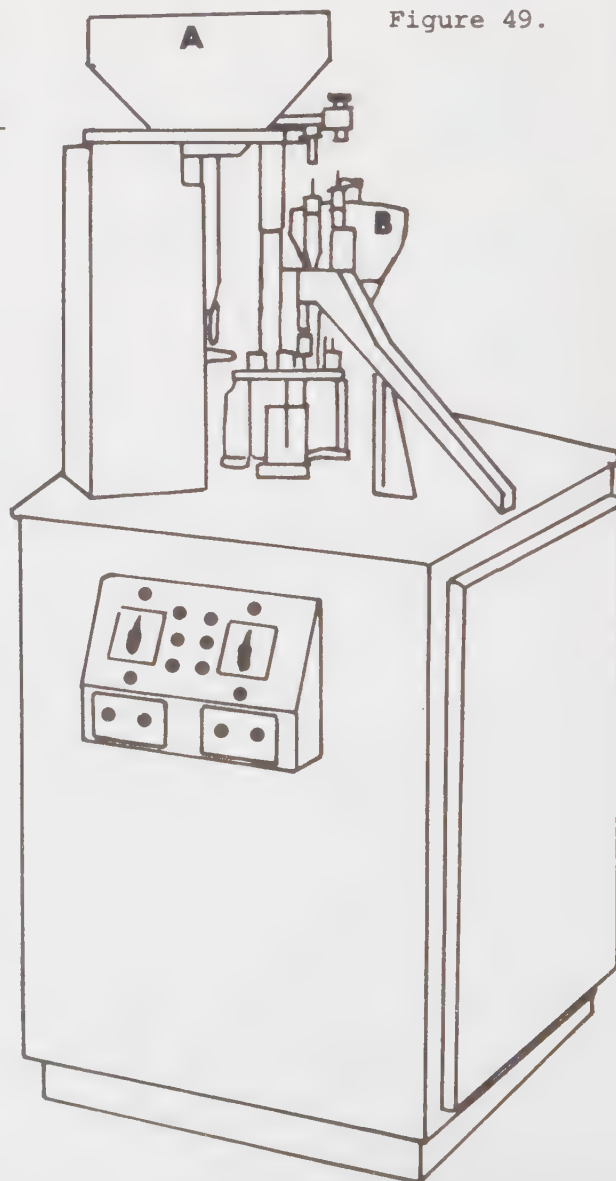


Figure 49.

Orientation de la capsule.

Le mécanisme d'orientation est conçu de telle manière que le corps de la capsule peut se déplacer librement, alors que la coiffe est légèrement coincée. Un bras métallique se déplace horizontalement, touche la capsule en son centre et la fait avancer horizontalement, le corps en avant.

Figure 50



Un autre bras, se déplaçant verticalement, touche la capsule en son centre et lui fait prendre une position verticale, le corps en bas et la coiffe en haut.

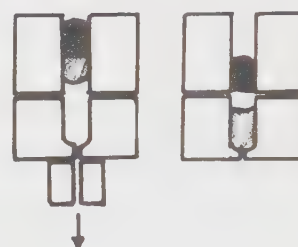
Figure 51



Ouverture des capsules.

Les capsules orientées verticalement sont aspirées par le vide dans les matrices disposées sur un disque rotatif. La matrice contenant la capsule le corps en bas et la coiffe en haut, arrive au dispositif d'ouverture. Par le vide, le corps de la capsule est aspiré et logé dans la matrice inférieure, tandis que la coiffe reste retenue par une différence de diamètre du canal dans la matrice supérieure.

Figure 52



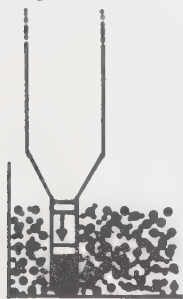
Après la séparation du corps de la capsule, la matrice supérieure s'écarte mécaniquement de la matrice inférieure.

Figure 53



Remplissage des capsules.

Figure 54



On peut régler le poids de remplissage en modifiant le volume de la chambre (3) à l'aide de la bague de réglage (4). Le compresse-doseur plonge dans la trémie d'alimentation B contenant le produit à un niveau constant. La quantité de produit qui pénètre ainsi dans la chambre (3) est comprimée par le piston (1) en un cylindre compact contre le fond de la trémie d'alimentation. Après la compression, dont on peut régler la force, le compresse-doseur se déplace et vient au-dessus de la matrice inférieure contenant le corps de la capsule. Le piston descendant vers le bas éjecte le produit sous forme de cylindre du compresse-doseur dans la capsule.

- (1) Piston
- (2) Ressort de rappel
- (3) Chambre
- (4) Bague de réglage

Fermeture de la capsule.

La matrice supérieure revient ensuite se placer dans l'axe de la matrice inférieure. Une tige se déplaçant verticalement de bas en haut pousse le corps rempli de la capsule vers la coiffe en assurant la fermeture, le verrouillage et l'éjection de la capsule pleine. Un mélange des capsules non ouvertes, donc vides, avec les capsules pleines est évité grâce à un mécanisme approprié qui agit avant la fermeture des capsules remplies.

Réglage de la quantité de produit à remplir dans les capsules.

En réglant d'une part l'épaisseur de la couche du produit dans la trémie d'alimentation B, et d'autre part la hauteur du piston dans le compresse-doseur, on peut arriver à une précision satisfaisante du poids du produit par capsule.

Figure 55.

Schéma d'un compresse-doseur



IV.1.5.- Choix de la capsule en gélatine dure.

IV.1.5.1.- La taille.

Puisque la machine à notre disposition réduit le volume du produit par compression, les calculs que nous avons faits pour connaître les volumes de décharge, apparent et réel, de notre produit ne pouvaient être utilisés dans le choix de la taille nécessaire en fonction du volume des capsules (voir tableau 115 et figure 46).

Czetsch-Lindenwald et *Tawashi* (61) ont établi un nomogramme à l'aide duquel, en connaissant la densité de tassage du produit, on peut choisir la taille appropriée de la capsule.

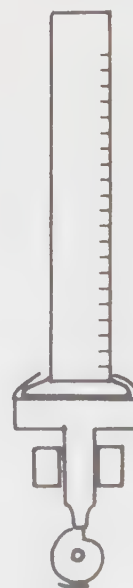
Détermination du volume de tassement des produits à remplir dans des capsules en gélatine dure.

Appareillage (29) : Volumètre par tassement d'*Engelsmann*.

Description :

- un cylindre gradué en verre de 250 ml.
poids : $190 \text{ g} \pm 15 \text{ g}$
longueur d'échelle : $228 \text{ mm} \pm 4 \text{ mm}$ entre 0 et 250 mm
- un support avec piston pour le cylindre gradué.
poids : $450 \text{ g} \pm 5 \text{ g}$
- un arbre à came provoquant un soulèvement du support du cylindre gradué (250 rotations/min ± 15).
- une enclume sur laquelle retombe le support.
hauteur : $3 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$
- un moteur électrique et un compteur du nombre de tours, avec arrêt du moteur pré réglable.

Figure 56.



Calibrage de l'appareil.

Nous avons déterminé le nombre de coups nécessaires pour obtenir un volume tassé constant du produit et avons trouvé les résultats suivants :

produit non densifié, séché	500 coups
produit densifié, séché	250 coups

Les tableaux qui suivent établissent une comparaison entre le volume de tassement des produits séchés dans le lit fluidisé et celui des produits densifiés, séchés dans le lit fluidisé et calibrés.

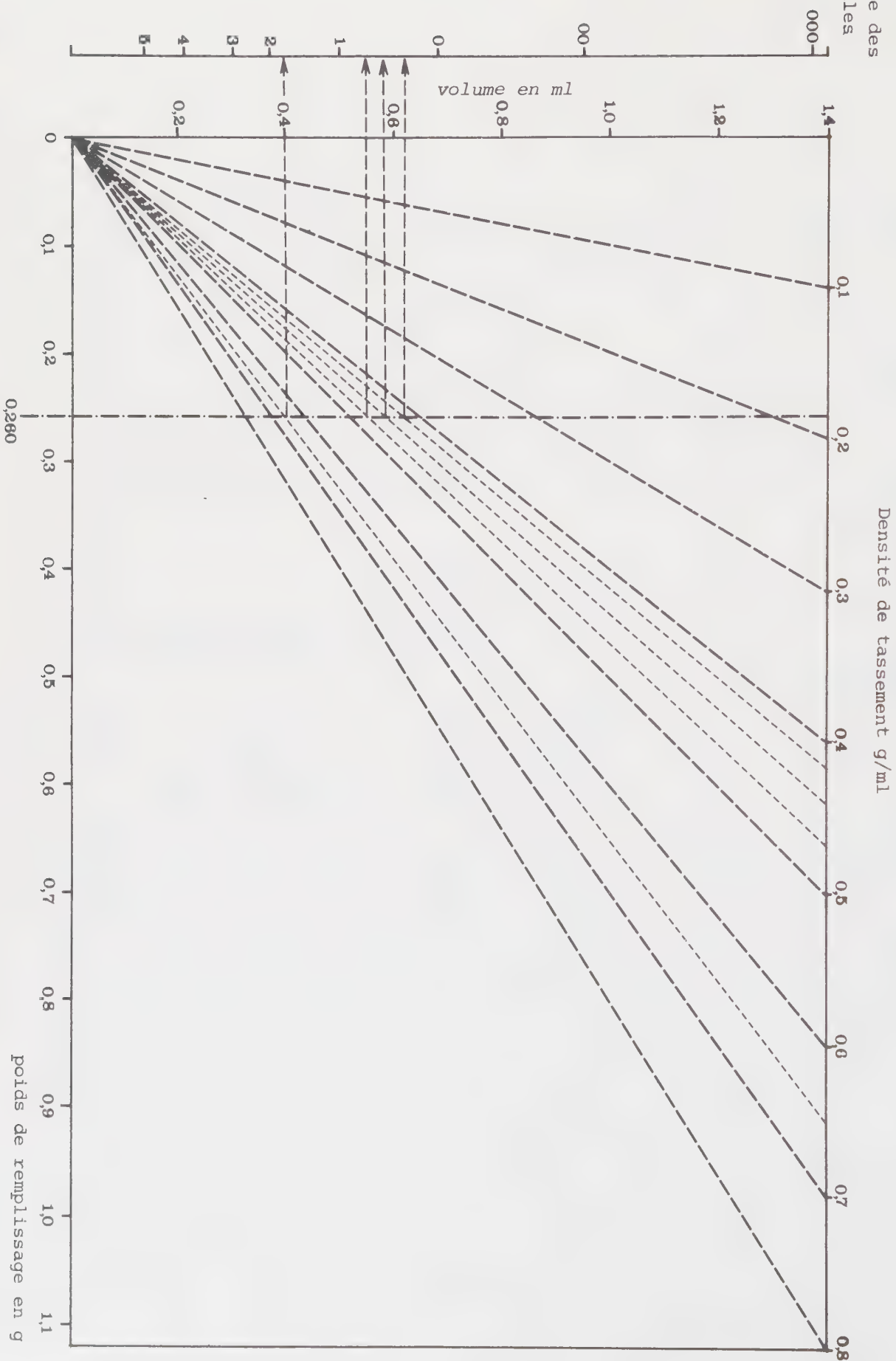
Tableau 116. Volume de tassement des produits séchés dans le lit fluidisé.

Echan- tillon	V_t Volume après tassement (500 x)	Poids	ρ_t Densité de tassement	$\bar{\rho}_t$	$s/\bar{\rho}_t$
	ml		g/ml	g/ml	%
<u>Séchage I</u>					
1	160	68,00	0,4250		
2	164	68,15	0,4155		
3	166	69,00	0,4156		
4	166	68,70	0,4138	0,4175	1,19 %
<u>Séchage II</u>					
1	148	70,60	0,4770		
2	150	71,60	0,4773		
3	154	72,00	0,4675		
4	147	70,00	0,4765	0,4745	0,98 %
<u>Séchage III</u>					
1	152	66,70	0,4388		
2	158	69,35	0,4389		
3	154	68,35	0,4438		
4	157	67,00	0,4350	0,4391	0,81 %

Tableau 117. Volume de tassement des produits densifiés, séchés, calibrés.

Echan- tillon	V_t Volume après tassement (250 x)	Poids	ρ_t Densité de tassement	$\bar{\rho}_t$	$s/\bar{\rho}_t$
	ml	g	g/ml	g/ml	%
<u>Séchage I</u>					
1	182	119,50	0,657	0,656	0,50 %
2	179	118,00	0,659		
3	182	118,45	0,651		
4	179	117,40	0,656		
<u>Séchage II</u>					
1	178	117,10	0,657	0,650	0,90 %
2	184	120,30	0,653		
3	188	122,00	0,649		
4	185	119,00	0,643		
<u>Séchage III</u>					
1	184	120,00	0,652	0,653	0,80 %
2	188	122,10	0,649		
3	180	119,05	0,661		
4	184	119,75	0,651		
<u>Séchage IV</u>					
1	180	116,80	0,648	0,653	0,75 %
2	181	118,00	0,651		
3	180	119,20	0,659		
4	179	117,60	0,656		
<u>Séchage V</u>					
1	188	122,12	0,650	0,649	0,31 %
2	186	120,15	0,648		
3	184	120,00	0,652		
4	182	117,90	0,648		

Figure 57. Nomogramme selon Czetsch-Lindenwald & Tawashi pour déterminer la taille appropriée des capsules en fonction de la densité de tassement et du poids de remplissage (61).



Sur le nomogramme présenté dans la figure 57, nous avons tiré une ligne verticale passant à environ 260 mg sur l'abscisse qui correspond au poids de remplissage de nos produits. A partir du point de croisement avec la ligne oblique correspondant à la densité de tassement, nous avons tracé une ligne horizontale qui nous a permis de lire sur l'ordonnée le volume des capsules à employer, ainsi que leur taille.

Pour étudier le degré d'exactitude des résultats obtenus avec le nomogramme, nous avons calculé parallèlement le volume nécessaire pour 260 mg de nos produits.

Tableau 118.

Produit	Nomogramme		Calcul	
	Volume des capsules	Dimension des capsules	Volume des capsules	Dimension des capsules
séché dans le lit fluidisé	1	~ 0,610 ml	entre 1 et 0	entre 1 et 0
	2	~ 0,555 ml	près de 1	près de 1
	3	~ 0,592 ml	entre 1 et 0	entre 1 et 0
densifié, séché dans le lit fluidisé, calibré 1,2,3,4,5	~ 0,40 ml	taille <u>2</u>	0,396 ml	taille <u>2</u>

Comparaison du volume déterminé à l'aide du nomogramme
et du volume calculé

<u>nomogramme</u>	<u>par calcul</u>	<u>ml %</u>
0,610 ml	0,623 ml	- 2,08 %
0,555 "	0,548 "	+ 1,27 %
0,592 "	0,592 "	0 %
0,400 "	0,396 "	+ 1,01 %

La différence entre les résultats étant faible, on peut calculer le volume de remplissage d'un produit à l'aide de ce nomogramme.

Compte tenu de ce qui précède, le (+)-cyanidanol-3 densifié, séché, calibré, devrait être conditionné dans des capsules de taille No. 2. Ne disposant toutefois pas d'un jeu de remplissage correspondant, nous avons effectué la mise au point du produit avec des capsules de taille No. 1.

IV.1.5.2.- Type de verrouillage.

Nous avons vu à la page 233 les différents systèmes de blocage des capsules en gélatine dure. Pour nos essais de mise au point, et afin de pouvoir les ouvrir pour en étudier le contenu, nous avons utilisé des capsules sans rainures de fermeture. Par contre, lors de la production industrielle de notre produit en capsules, un système de verrouillage mécanique tel que *Snap-Fit (Parke-Davis)* ou *Lok-Cap (Lilly)* présenterait plus de sécurité.

IV.1.5.3.- Couleur.

La coloration des formes galéniques se pratique dans le but de distinguer les médicaments les uns des autres et de rendre leur aspect plus attrayant. Comme moyen de différenciation, elle est utile, entre autres :

- dans les fabriques de produits pharmaceutiques où l'utilisation de couleurs différentes pour chaque forme galénique permet d'éviter des confusions lors de diverses manipulations,
- dans les pharmacies d'hôpitaux qui achètent les médicaments en vrac et qui doivent disposer de moyens de différenciation clairs, tels que la taille et la couleur, afin d'éviter les risques de confusion au moment de la dispensation,
- aux médecins auxquels elle permet, en cas d'urgences (empoisonnements, suicides, etc.) de reconnaître rapidement les produits leur permettant d'appliquer un traitement adéquat (un codage spécial est actuellement utilisé aux USA).

En ce qui concerne notre produit, nous avons décidé, pour faciliter sa différenciation et rendre son aspect attrayant, d'utiliser des capsules à corps vert clair opaque et à coiffe vert foncé opaque.

IV.1.5.4.- Moyens de protection contre la lumière (68).

De nombreux principes actifs et excipients sont sensibles à la lumière. Il est, par conséquent, indiqué de les conditionner dans des capsules opaques ou faiblement transparentes. Les essais effectués avec des papiers filtres imbibés de substances sujettes à la décoloration ont permis de tirer les conclusions suivantes :

- les capsules opaques contenant du TiO_2 assurent une meilleure protection que les capsules transparentes.

- les capsules noires présentent la meilleure protection, puis viennent les capsules rouge opaque.

Notre principe actif s'oxydant à la lumière, nous avons choisi d'utiliser des capsules opaques à base de dioxyde de titane.

IV.1.6.- Mise au point du procédé de remplissage.

IV.1.6.1.- Caractéristiques physiques dont dépend l'encapsulation.

Les caractéristiques physiques du produit dont dépend l'encapsulation avec une machine du type compresse-doseur sont :

La forme et la taille des particules.

L'encapsulation d'une substance composée de cristaux sous forme d'aiguilles est très difficile (61). C'est le cas pour le (+)-cyanidanol-3 simplement séché dans le lit fluidisé. Par contre, le produit séché après densification a des particules de formes et tailles favorables à l'encapsulation.

Vitesse d'écoulement du produit.

Le (+)-cyanidanol-3 densifié, séché et calibré s'écoule librement.

Lubrification.

C'est la seule caractéristique physique qui manque à notre produit.

Nous présenterons plus loin les essais systématiques que nous avons faits pour déterminer le lubrifiant le plus adéquat et la proportion dans laquelle l'utiliser.

Teneur en humidité.

Nos essais ont été faits avec notre principe actif à l'humidité optimale déterminée par la méthode d'isotherme de sorption, et des tests ont été effectués pour étudier si cette humidité était favorable à la stabilité du (+)-cyanidanol-3 encapsulé.

Dans les pages suivantes, nous étudions l'influence de ces caractéristiques physiques sur l'encapsulation et en même temps établissons les normes à l'intérieur desquelles l'encapsulation peut se faire facilement et permettre d'obtenir une forme galénique satisfaisante.

IV.1.6.2.- Etude de l'influence de certaines caractéristiques physiques du principe actif sur l'encapsulation.

Pour cette étude, il était nécessaire d'obtenir avec notre principe actif des produits présentant des caractéristiques physiques systématiquement différentes. Puisque la taille et la distribution des particules ont une influence sur la densité de décharge, le tassement et l'écoulement, il nous a fallu obtenir des produits avec différentes tailles et distributions. Etant donné qu'il est très difficile de mettre au point des procédés pour obtenir de telles différences, nous avons :

- pris le produit simplement séché dans le lit fluidisé, ayant une distribution de taille des particules entre 0 et 400 μ (97 % des particules ont une taille inférieure à 200 μ) = Produit A.

- calibré une partie du produit densifié provenant de l'essai V sur un tamis ayant une dimension de mailles de 250 μ , afin d'éliminer une grande partie des fractions inférieures à 200 μ = Produit B.

Après avoir obtenu les deux extrêmes du point de vue taille et distribution des particules, nous avons préparé des produits intermédiaires en faisant des mélanges, en diverses proportions, des produits A et B.

Tableau 119. (+)-cyanidanol-3 densifié, séché, calibré, contenant de la poudre fine en diverses proportions, pour tester l'encapsulation.

	1	2	3	4	5	6	7	8
	Proportion des mélanges (en %)							
Produit A		5	10	20	30	40	60	100
Produit B	100	95	90	80	70	60	40	
Limites de tailles des particules (D_t) μ	Taille et distribution des particules (fractions Σ % g)							
0 - 100	-	4,14	8,36	17,46	25,06	36,00	56,60	91,62
100 - 200	2,44	5,74	10,60	20,18	28,40	40,30	62,84	97,40
200 - 400	15,40	21,30	26,92	33,84	41,42	51,60	71,70	100,00
400 - 750	74,72	79,62	81,04	82,06	83,76	86,48	92,84	-
750 - 1000	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	-

La détermination de la taille et distribution des particules a été effectuée sur l'appareil *Alpine 200*.

Puisqu'on peut considérer les particules ayant une taille inférieure à 200 μ comme poudre fine, nous avons préparé des mélanges de granulés afin d'obtenir des produits ayant divers pourcentages de fractions inférieures à 200 μ (2,5, 5, 10, 20, environ 30, 40, environ 60, 97 %). Voir le tableau 120.

Figure 58. Taille et distribution des granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions.

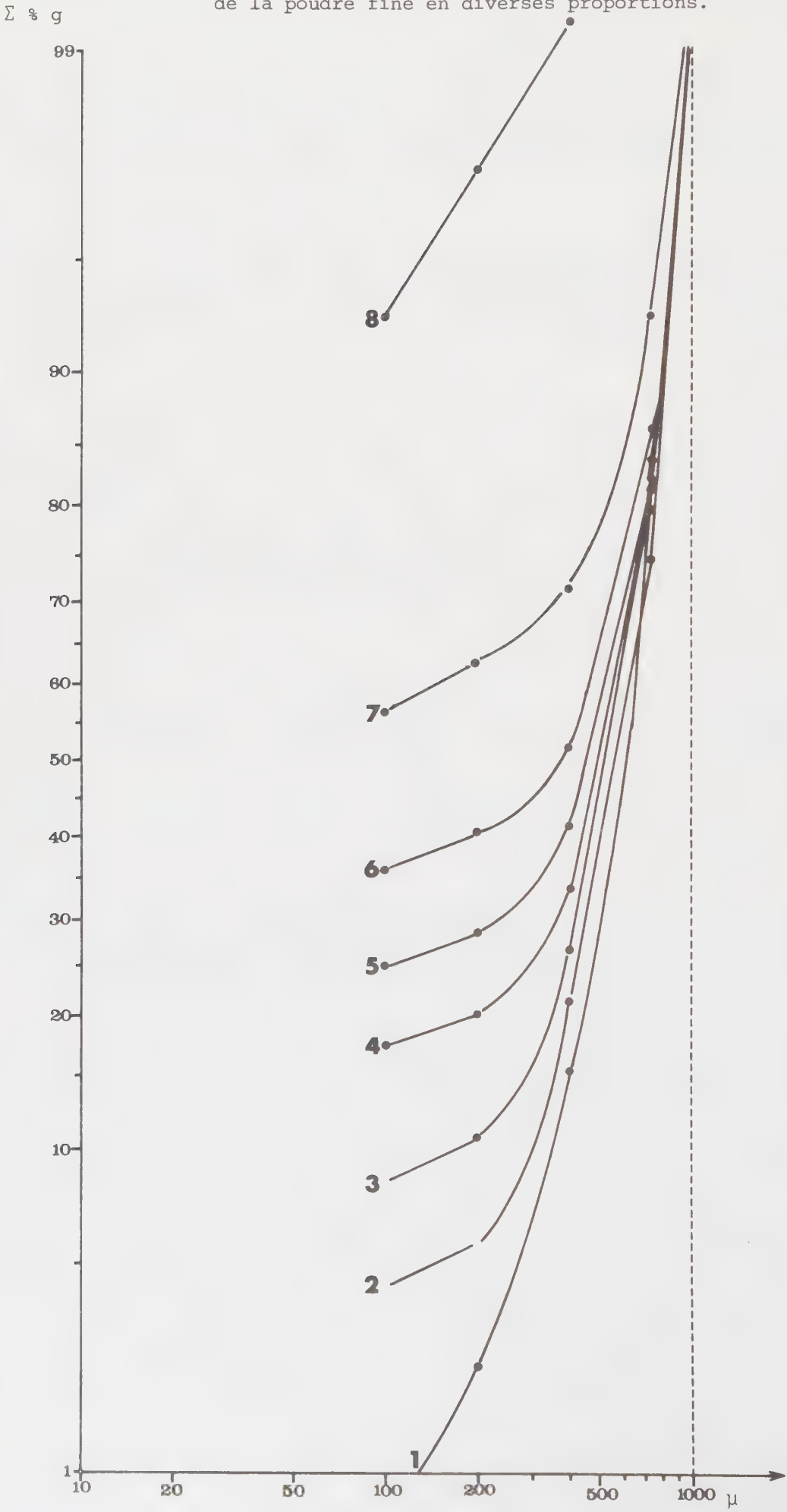


Tableau 120. Etude des caractéristiques des granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions.

Mé- lange	Fraction inférieure à 200 μ x %	Densité réelle y ₁ g/ml	Densité de décharge y ₂ g/ml	Volume d'air total contenu dans le produit y ₃ %	Vitesse d'écoulement y ₄ g/ml
1	2,44	1,493 1,500 1,479 1,487	0,5884 0,5813 0,5809 0,5849	60,6 61,2 60,7 60,7	1818 1765 1875 1818
2	5,74	1,501 1,489 1,493 1,479	0,5883 0,5876 0,5810 0,5856	60,8 60,5 61,1 60,4	1765 1739 1765 1714
3	10,60	1,505 1,496 1,503 1,475	0,5661 0,5629 0,5617 0,5651	62,4 62,4 62,6 61,7	1621 1666 1621 1666
4	20,18	1,501 1,486 1,478 1,491	0,5229 0,5193 0,5207 0,5201	65,2 65,1 64,8 65,1	1300 1190 1100 1300
5	28,40	1,474 1,495 1,477 1,482	0,5109 0,5129 0,5137 0,5113	65,3 65,7 65,2 65,5	1000 975 975 1008
6	40,30	1,501 1,479 1,493 1,499	0,4583 0,4564 0,4524 0,4546	69,5 69,1 69,7 69,7	pas d'écou- lement
7	62,84	1,504 1,474 1,496 1,480	0,4401 0,4383 0,4396 0,4378	70,7 70,3 70,5 70,4	pas d'écou- lement
8	97,30	1,505 1,500 1,470 1,483	0,3400 0,3407 0,3450 0,3435	77,4 77,3 76,5 76,8	pas d'écou- lement

A partir de ces caractéristiques physiques, nous avons cherché s'il y avait une relation linéaire entre la fraction des particules inférieures à 200 μ (x) et la densité réelle (y_1), la densité de décharge (y_2), le volume d'air total (y_3) et la vitesse d'écoulement (y_4).

Régression linéaire entre x et y_1

Il n'y a pas de corrélation linéaire entre la fraction des particules inférieures à 200 μ et la densité réelle, ce qui est tout à fait normal.

Régression linéaire entre x et y_2

Formule de la droite de régression $y_2 = 0,58560 - 0,00255 x$

Coefficient de corrélation $r = 0,98543$

Test de "t" :

$$t_{\text{calculé}} = 14,19215 > t_{0,001} (6) = 3,959$$

Il y a une corrélation linéaire hautement significative entre la fraction des particules inférieures à 200 μ et la densité de décharge. La densité de décharge est inversement proportionnelle, par augmentation de la quantité d'air entre les particules, à la proportion de la poudre fine.

Régression linéaire entre x et y_3

Formule de la droite de régression $y_3 = 60,70523 + 0,17021 x$

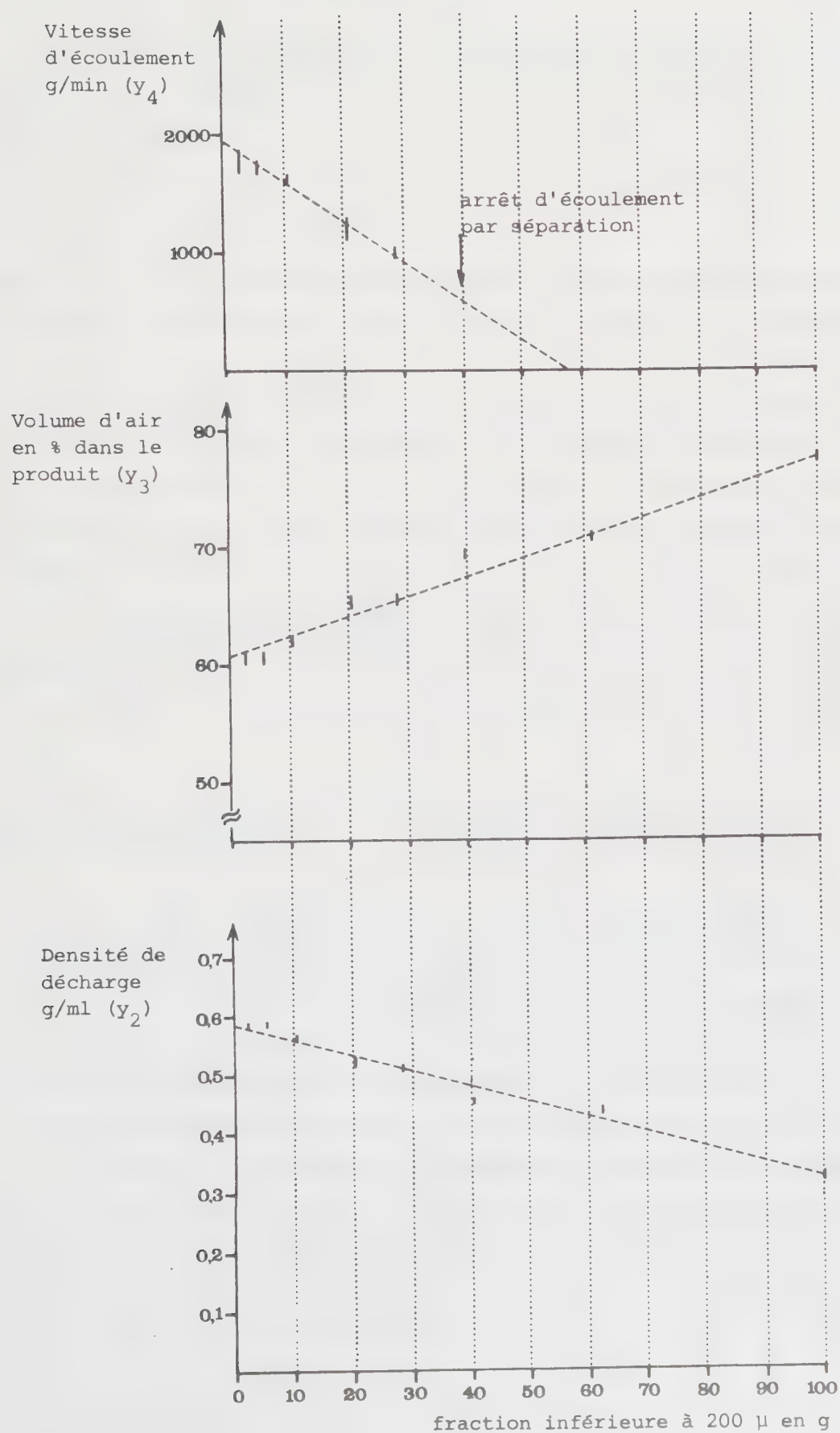
Coefficient de corrélation $r = 0,98379$

Test de "t" :

$$t_{\text{calculé}} = 13,43812 > t_{0,001} (6) = 3,959$$

Il y a également une corrélation linéaire hautement significative entre la fraction des particules inférieures à 200 μ et le volume d'air total contenu dans le produit.

Figure 59. Les droites de régression entre x et y_2 , y_3 et y_4 .



Régression linéaire entre x et y₄

Formule de la droite de régression $y_4 = 1934,91 - 33,4667 x$

Coefficient de corrélation $r = 0,98447$

Test de "t" :

$$t_{\text{calculé}} = 9,71304 > t_{0,01} (3) = 5,841$$

Il y a une relation linéaire très significative entre la fraction des particules inférieures à 200 μ et la vitesse d'écoulement du produit.

Ces corrélations linéaires nous permettent de constater que la densité de décharge, le volume d'air contenu dans le produit et la vitesse d'écoulement dépendent de la taille et la distribution des particules. Par conséquent, en choisissant uniquement les normes-limites pour la taille et la distribution des particules, on peut estimer que les autres caractéristiques physiques nécessaires à l'encapsulation resteront également dans les limites favorables permettant d'obtenir une reproductibilité de la qualité des produits fabriqués (voir figure 59).

IV.1.6.3.- Test d'encapsulation avec les granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions.

Le remplissage d'un produit pharmaceutique dans des capsules en gélatine dure à l'aide d'une machine rotative avec compresse-doseur nécessite les caractéristiques physiques suivantes :

- une taille et distribution des particules permettant un bon écoulement et un volume d'air total aussi réduit que possible (ce qui dépend d'une densité de décharge aussi élevée que possible),
- la dureté des particules (73) est l'élément essentiel de la compression. Les particules élastiques ou friables ne permettent pas une compaction suffisante.

- des forces de liaison suffisantes (73).

Les essais préliminaires sur l'encapsuleuse ont démontré que le produit densifié présentait toutes les caractéristiques physiques mentionnées ci-dessus. Il a toutefois été nécessaire de lui ajouter un agent lubrifiant puisque la compression et l'éjection du produit sous forme de cylindres forçaient les compresse-doseurs.

Le terme de lubrifiant englobe trois catégories de produits aux fonctions différentes (73).

- Les agents d'écoulement lubrifient en améliorant la fluidité des poudres et favorisent le remplissage des doseurs ou des matrices.

- Les agents de démoulage ou antiadhérants lubrifient en facilitant l'éjection du produit après la compression et évitent le collage sur le piston.

- Les lubrifiants proprement dit diminuent les forces de friction interparticulaires et égalisent la pression dans la masse lors de la compaction, réduisant ainsi les frottements contre la paroi de l'outillage métallique.

Choix du lubrifiant.

Après avoir effectué des essais avec divers lubrifiants (talc, stéarate de magnésium, acide stéarique, Aérosil 200, polyéthylène-glycol 6000 mouliné, cellulose microcristalline), en divers pourcentages, et en fonction de ces expériences, nous avons choisi d'utiliser le stéarate de magnésium qui est considéré comme le meilleur lubrifiant. Il diminue la friction et l'adhérence, et son effet antistatique est aussi grand que celui du talc (73). Il se présente sous forme d'une poudre fine et légère d'un très grand pouvoir couvrant. On l'utilise par conséquent en très faible proportion. Son incorporation ne pose pas de problèmes de séparation. Par contre, si on l'utilise dans une proportion supérieure à 0,5 %, il provoque une diminution de la cohésion des particules lors de la compression et,

par conséquent, une perte de solidité du produit comprimé. Etant hydrophobe, il a une action défavorable sur le délitement en s'opposant à la pénétration de l'eau dans la masse comprimée.

Détermination de la quantité de lubrifiant.

Des recherches effectuées à l'aide de photographies au microscope électronique (75) ont démontré qu'un lubrifiant est ajouté en quantité adéquate lorsqu'il forme une couche monoparticulaire sur la surface du produit à lubrifier. 1 g de stéarate de magnésium couvrant environ 7 m² de surface (75), on peut déterminer la quantité de lubrifiant à ajouter en calculant la surface de 100 g du produit à lubrifier.

Ne disposant pas d'un appareil permettant de calculer la surface du (+)-cyanidanol-3, nous avons déterminé la quantité de lubrifiant expérimentalement, d'une façon systématique, en utilisant notre principe actif contenant 20 % de poudre fine (fraction inférieure à 200 μ).

Proportion de stéarate de magnésium en % mêlée au produit	Observations
-	Difficultés de compression et éjection
1 %	Excellente lubrification
0,5 %	" "
0,25 %	" "
0,1 %	Difficultés de compression et éjection

Nous avons donc ajouté 0,25 % de stéarate de magnésium à chacun des granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions, et effectué un essai d'encapsulation.

IV.1.6.4.- Examen des caractéristiques physiques des capsules et
établissement des normes-limites du produit à encapsuler.

Variation de poids des capsules vides.

Pesée individuelle de 100 capsules :

- poids moyen $\bar{x} = 0,0077 \text{ g}$
- écart type $s = 0,0037 \text{ g}$
- coefficient de variation $s/\bar{x} = 4,87 \%$
- écart (P.0,05) $= \pm 0,0073 \text{ g}$

Etant donné l'importante variation de poids des capsules vides,
nous avons :

- étudié le poids du contenu des capsules remplies, par méthode indirecte, c'est-à-dire en vidant et pesant le contenu,
- mesuré le diamètre et la longueur des cylindres formant le contenu des capsules,
- calculé le volume moyen puis la densité moyenne des cylindres,
- en comparant la densité moyenne des cylindres à la densité de décharge du produit avant l'encapsulation, déduit la réduction de volume à effectuer, c'est-à-dire le taux de compression pour chacun des granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions.

Les résultats figurent dans le tableau 121.

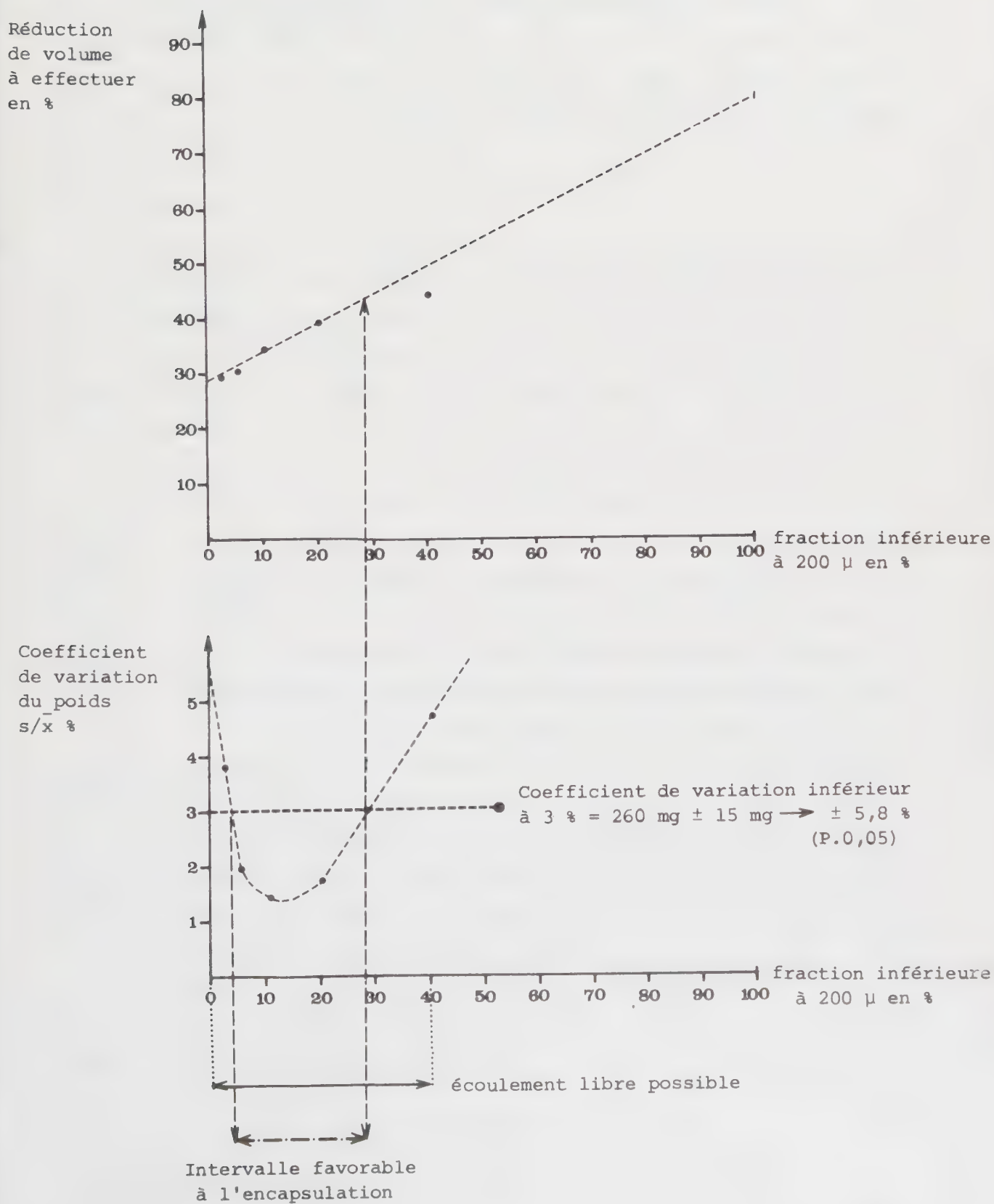
Interprétation des résultats.

Notre produit s'écoule librement lorsque la fraction des particules inférieures à 200 μ se situe entre 0 % et 40 %. Si on tient compte de la quantité de poudre fine dans cet intervalle, le coefficient de variation de poids du contenu des capsules se situe entre 1,40 % et 5 % (voir figure 60).

Tableau 121. Examen des caractéristiques physiques du contenu des capsules.

Paramètres mesurés						Paramètres calculés					
Mé- lange	Fraction inférieure à 200 μ	Poids		Longueur des cylindres		Diamètre des cylindres		Volume moyen des cylindres	Densité moyenne des cylindres	Densité de décharge moyenne avant l'en- capsulation	Réduction de volume par compression
		$\bar{x}$ en g n=20	$s/\bar{x}$ %	$\bar{x}$ en mm n=20	$s/\bar{x}$ %	$\bar{x}$ en mm n=20	$s/\bar{x}$ %				
1	2,44	0,2598	3,85	12,11	2,52	5,74	1,17	0,3132	0,8295	0,5839	29,61
2	5,74	0,2609	1,92	12,05	1,95	5,73	1,39	0,3105	0,8402	0,5856	30,30
3	10,60	0,2631	1,42	11,87	1,37	5,74	1,26	0,3070	0,8570	0,5640	34,19
4	20,18	0,2601	1,76	11,55	1,94	5,77	1,41	0,3018	0,8618	0,5207	39,58
5	28,40	0,2664	3,05	11,75	4,24	5,83	1,00	0,3135	0,8497	0,5122	39,72
6	40,30	0,2496	4,75	11,73	2,74	5,76	1,25	0,3055	0,8170	0,4554	44,26
Encapsulation défectueuse											
7	Encapsulation impraticable										
8											

Figure 60. Détermination par méthode graphique
des conditions favorables à l'encapsulation.



1,40 % correspond à 260 mg $\pm$ 7 mg (P.0,05) ($\pm$ 2,7 %)

5 % correspond à 260 mg $\pm$ 25 mg (P.0,05) ($\pm$ 9,6 %)

Lorsque l'écoulement commence à se faire difficilement, la réduction de volume à réaliser dépasse 40 %, et le coefficient de variation du poids s'approche de 5 %. En limitant le coefficient de variation du poids à 3 %, on obtient les limites suivantes :

260 mg $\pm$ 15 mg (P.0,05) ($\pm$ 5,8 %)

Dans ce cas, la fraction inférieure à 200 μ reste entre 4 % et 28 % et la réduction de volume à effectuer reste dans l'intervalle de 31 % et 43 %, ce que nous pouvons réaliser avec notre encapsuleuse sans la forcer. Ces déductions nous ont permis de constater que le fait d'avoir trop peu de poudre fine présente autant d'inconvénients que le fait d'en avoir trop.

Le volume disponible dans une capsule en gélatine dure de la taille No 1 est de 0,50 ml, mais ce chiffre ne représente pas le volume utile puisque le cylindre sous la forme duquel le produit est encapsulé laisse en bas et en haut de la capsule un espace libre. Nous avons donc calculé la place maximum disponible en fonction du produit comprimé sous forme de cylindre. Lors du remplissage, le cylindre ne doit pas dépasser le bord du corps des capsules. La hauteur maximum des capsules est de 1,4 cm, sans tenir compte de la partie sphérique. Si nous laissons une marge de sécurité de 0,5 mm à partir du bord des capsules, nous pouvons calculer le volume utile dans les capsules de taille No 1 de la façon suivante :

$$V = \frac{d^2}{4} \cdot \pi \cdot h = 0,4616 \text{ ml}$$

$\varnothing$ intérieur de la capsule	= 0,66 cm
hauteur maximum	= 1,40 cm
- marge de sécurité	0,05 cm
	= 1,35 cm

Lors de nos essais de remplissage, nous sommes restés bien au-dessous du volume utile.

Figure 61



Figure 62



IV.1.7.-' Fabrication.

IV.1.7.1.- Considérations des caractéristiques physiques du produit pour l'encapsulation.

Nous avons déterminé que les caractéristiques physiques favorables à l'encapsulation dépendaient de la taille et de la distribution des particules, et plus exactement de la proportion de la poudre fine dans le produit.

En examinant la figure 43 à la page 198, nous constatons que dans nos conditions expérimentales, la fraction des particules inférieures à 200 μ peut se trouver entre 11,5 % et 21,5 % avec une probabilité de 95 %. En revenant à la figure 60 de la page 255, nous voyons que ces valeurs se situent dans les limites fixées (4% et 28 %). Par conséquent, nous avons toutes les conditions requises pour effectuer le remplissage sans difficultés et pour obtenir un produit satisfaisant.

IV.1.7.2.- Mélange du produit à encapsuler avec le lubrifiant.

D'après les essais mentionnés à la page 252, il est indiqué d'utiliser le stéarate de magnésium dans une proportion de 0,25 %.

Mélange et séparation (72).

Ces deux phénomènes se produisent simultanément dans le mélangeur. La qualité finale du mélange obtenu représente un équilibre entre ces deux effets. Il est très important de choisir, pour chaque travail donné, un type de mélangeur qui produise un équilibre aussi proche que possible d'une répartition selon les lois du hasard. Il est, de plus, indispensable d'étudier les caractéristiques physiques des produits à mélanger. Les caractéristiques physiques qui entraînent la séparation sont :

- la taille et la distribution,
- la densité,

- la forme des particules,
- la dureté et la résistance des particules.

L'élément le plus important qui entraîne la séparation est la différence de taille et distribution des particules entre les composants. Voyons rapidement les principaux mécanismes provoquant cette séparation :

- Dans un mélangeur, ou lorsqu'on décharge un mélangeur, la distance que les particules franchissent est proportionnelle au carré de leur diamètre, ce qui peut produire une séparation s'il y a une différence importante entre les tailles de particules des composants.

- Lorsqu'un lit de particules est mis en mouvement et qu'un réarrangement de ces dernières a lieu, les particules fines se déplacent par percolation vers le bas et les grandes vers la surface.

- L'effet de vibration produit le même phénomène. Les particules les plus grandes tendent à monter à la surface, même si elles sont plus denses que les petites.

Dans notre cas, il y a une très grande différence entre la taille des particules de notre produit et celle du stéarate de magnésium (diamètre moyen : 5 μ) (75). Les études de mélange d'un granulé avec le stéarate de magnésium conduites à l'aide d'un microscope électronique ont démontré que les particules extrêmement fines de stéarate de magnésium couvraient la surface du granulé d'une façon satisfaisante (75). Ce phénomène est probablement dû aux caractéristiques physiques du stéarate de magnésium.

En nous basant sur les études comparatives des mélanges obtenus sur divers types de mélangeurs (72)(75), nous avons préféré le mélangeur planétaire (Artofex, capacité maximum de 5 kg) à un mélangeur du type tonneaux (Roue Rhön d'Engelsmann).

Formule pour environ 5000 capsules.

(+)-cyanidanol-3 densifié, calibré, à 4,3 % H_2O d.b.	1303 g
stéarate de magnésium 0,25 %	3,12 g

Mode opératoire.

- Placer le (+)-cyanidanol-3 dans le mélangeur. (Nous avons préparé 3 charges en utilisant tour à tour le (+)-cyanidanol provenant des essais de densification et séchage No II, III et V).
- Tamiser le stéarate de magnésium à travers un tamis à l'ouverture de mailles de 100 μ pour défaire les amas, et ajouter sur le (+)-cyanidanol-3.
- Mélanger pendant 10 minutes.

IV.1.7.3.- Encapsulation.

Mode opératoire.

- Remplir la trémie d'alimentation avec les capsules vides.
- Remplir la trémie d'alimentation avec le produit.
- Enclencher le vide (pour séparer les capsules vides), l'aspiration (pour dépoussiérer les capsules pleines) et le commutateur de mise en marche.
- Régler le poids de contenance des capsules.
- Régler la compression.

Remarque.

Afin d'établir des comparaisons, nous avons également étudié l'encapsulation du produit séché dans le lit fluidisé. Pour lui donner un libre écoulement, nous avons ajouté de l'Aérosil 200 en une quantité choisie à la suite d'un essai systématique. 0,3 % d'Aérosil 200 donne au produit non densifié un écoulement lorsqu'on fait vibrer l'entonnoir.

Le mélange a été effectué selon le même mode opératoire que pour le produit densifié, et d'après la formule suivante :

(+)-cyanidanol-3 séché dans le lit fluidisé, essai I		
	à 3,5 % H_2O d.b.	1294 g
Aérosil 200	0,30 %	3,75 g
stéarate de magnésium	0,25 %	3,12 g

IV.1.7.4.- Composition des capsules.

(+)-cyanidanol-3 densifié, calibré, à 4,3 % H ₂ O d.b.	
	(250 mg) 0,26075 g
stéarate de magnésium	0,00065 g
	0,26140 g
(+)-cyanidanol-3 séché dans le lit fluidisé, à 3,5 %	
	H ₂ O d.b. (250 mg) 0,25875 g
stéarate de magnésium	0,00065 g
Aérosil 200	0,00075 g
	0,26015 g

IV.1.8.- Contrôles de qualité des capsules.

Méthode d'échantillonnage.

Pour effectuer nos contrôles de qualité, nous avons prélevé les capsules pendant la marche de l'encapsuleuse. Etant donné qu'une fabrication dure environ 1 heure, nous avons prélevé 20 capsules toutes les 5 minutes. En prélevant 20 unités à la suite, nous avons une chance égale d'avoir des capsules provenant de chacun des deux postes de remplissage.

IV.1.8.1.- Variation de poids.

Le contrôle a été effectué par la méthode indirecte, d'une part à cause de la variation de poids des capsules vides ($s/\bar{x} = 4,78 \%$, voir page 253), et d'autre part à cause des prescriptions de la plupart des pharmacopées (voir tableau 122). Nous avons pesé le contenu de 6 capsules provenant de chaque prélèvement. Les résultats figurent dans le tableau 123.

Tableau 122. Uniformité du poids de remplissage - Exigences des pharmacopées (64)

Pharmacopée	Niveau d'examen	Méthode utilisée	Nombre d'unités prélevées	Valeur du poids moyen M	I Limites d'acceptation	Nombre max. de valeurs extérieures tolérées	II Limites d'acceptation	Nombre de valeurs extérieures tolérées
BP 1968	unique	indirecte	20	$M < 120 \text{ mg}$	$M \pm 10 \%$	2	$M \pm 20 \%$	0
BPC 1968				$M > 120 \text{ mg}$	$M \pm 7,5 \%$	2	$M \pm 15 \%$	0
DAB 7/DDR 1964	unique	indirecte	10	$M < 50 \text{ mg}$	$M \pm 15 \%$	1	$M \pm 30 \%$	0
				$50 < M < 100 \text{ mg}$	$M \pm 10 \%$	1	$M \pm 20 \%$	0
				$150 < M < 300 \text{ mg}$	$M \pm 7,5 \%$	1	$M \pm 15 \%$	0
				$M > 300 \text{ mg}$	$M \pm 5 \%$	1	$M \pm 10 \%$	0
DAB 7/BR 1968	unique	indirecte	20		$M \pm 10 \%$	2	$M \pm 15 \%$	0
PB V 1962	unique	indirecte	20		$M \pm (5\% + 10\text{mg})$	2	$M \pm (10\% + 20\text{mg})$	0
PH VI	unique	indirecte	30		$M \pm 15 \%$	0		
PN 1964	unique	indirecte	20		$M \pm 10 \%$	2	$M \pm 20 \%$	0
PS 1946	unique	indirecte	30		déviati on standard relative maxima : 7,5 %			
WHO 1967	1er	directe	20		$M \pm 10 \%$	0		
	2e	indirecte			$M \pm 10 \%$	2	$M \pm 20 \%$	0
USP XVIII 1970 NF XII	1er	directe	20		$M \pm 10 \%$	0		
	2e	indirecte			$M \pm 10 \%$	2	$M \pm 25 \%$	0
	3e	indirecte	+ 40		$M \pm 10 \%$	6	$M \pm 25 \%$	0

Tableau 123. Contrôle de variation de poids du contenu des capsules
(méthode indirecte).

Prélèvement toutes les 5 min	Encapsulation du (+)-cyanidanol-3 densifié, séché						Encapsulation du (+)-cyanidanol-3 non densifié, séché dans le lit fluidisé	
	Essai 1 (en mg)		Essai 2 (en mg)		Essai 3 (en mg)		Essai 1 (en mg)	
	$\bar{x}$	s/ $\bar{x}$ %	$\bar{x}$	s/ $\bar{x}$ %	$\bar{x}$	s/ $\bar{x}$ %	$\bar{x}$	s/ $\bar{x}$ %
1	260,94	2,24	260,68	1,64	261,74	1,54	260,31	5,39
2	261,24	2,32	261,04	1,48	261,23	1,43	257,81*	6,84
3	261,41	2,42	261,21	1,52	260,79	1,48	263,12	4,12
4	260,23	2,58	261,39	1,70	261,34	1,56	264,15*	7,11
5	261,04	2,31	261,53	1,64	261,20	1,44	262,10*	3,98
6	260,83	2,23	261,22	1,56	260,94	1,62	260,91	5,64
7	260,94	2,49	260,83	1,63	260,74	1,33	258,46*	4,12
8	261,61	2,62	261,08	1,43	261,51	1,45	259,38	6,84
9	261,11	2,29	261,24	1,68	260,52	1,39	-	-
10	260,39	2,63	260,93	1,61	-	-	-	-
11	-	-	260,81	1,73	-	-	-	-

* Réglage des compresse-doseurs.

Calcul de la moyenne et de l'écart en pourcent (P.0,05) pour
toutes les capsules de chaque essai :

$\bar{x}$ = 260,97 mg
± 4,74 %

$\bar{x}$ = 261,08 mg
± 3,14 %

$\bar{x}$ = 261,11 mg
± 2,73 %

$\bar{x}$ = 260,78 mg
± 10,78 %

Interprétation des résultats.

Le poids moyen du contenu des capsules est presque identique au poids théorique calculé à la page 260. Lors de l'encapsulation du produit non densifié, nous avons dû intervenir en cours de fabrication pour corriger le poids.

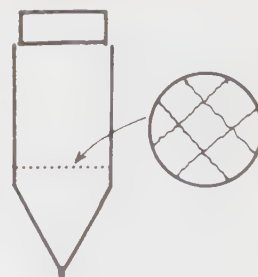
La variation de poids (pour P.0,05) en pourcent reste dans les limites que nous avons fixées à la page 256 pour l'encapsulation du produit densifié. Par contre, nous notons, pour le produit non densifié, une variation en pourcent de $\pm 10,78 \%$ (P.0,05), ce qui sort des limites fixées par la plupart des pharmacopées (voir tableau 122 à la page 261.)

IV.1.8.2.- Vitesse de dissolution.

Afin de rendre la comparaison possible, nous avons utilisé le même appareil que pour étudier la libération du principe actif *in vitro*.

Nos études préliminaires avec la cellule de dissolution selon *Langenbucher* ont démontré que lorsque le liquide pénètre à l'intérieur de la capsule, cette dernière s'alourdit, descend près de l'orifice et colle aux parois de la cellule, ce qui provoque une déviation du passage du suc gastrique artificiel. Pour prévenir ce phénomène, nous avons ajouté, à l'intérieur de la cellule, un treillis en acier inoxydable avec ouverture de mailles d'environ 1 cm ($\emptyset$ des fils : 0,75 mm), ce qui a permis de séparer l'enveloppe de gélatine du contenu. Pour ce dispositif, nous nous sommes inspirés de la méthode du panier rotatif (76). Lorsque la capsule s'ouvre, son contenu se désagrége et tombe dans la partie conique de la cellule. Les particules sont fluidisées et la dissolution a lieu comme dans le cas de la poudre ou du produit densifié.

Figure 63



Cette façon de procéder nous a permis de décomposer le temps de dissolution

- en temps nécessaire pour l'ouverture de la capsule,
- et temps de dissolution du contenu des capsules.

Nous avons également étudié l'influence de la gélatine sur la lecture d'absorption. La vitesse de dissolution de la capsule par rapport au débit du suc gastrique n'a pas influencé la lecture d'absorption.

Vu que le temps de dissolution était long, nous avons changé la quantité de solution à recueillir, sans modifier le débit. Puis nous avons adapté la dilution des solutions en fonction de la lecture d'absorption.

Tableau 124. Détermination de la vitesse de dissolution des capsules provenant de l'essai de remplissage I.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
188	1	49,830	20	0,670	0,670	0,9265
	2	48,910		0,299	0,298	0,9697
	3	49,3870		1,178	1,178	0,8625
282	1	24,7465	50	0,786	0,786	0,7920
	2	24,1010		1,162	1,162	0,7832
	3	24,2296		0,886	0,885	0,6781
376	1	24,6105	50	0,479	0,478	0,6819
	2	23,9711		0,544	0,544	0,6551
	3	24,3662		0,455	0,455	0,5227
470	1	24,6370	50	0,422	0,422	0,5416
	2	24,2468		0,315	0,315	0,5492
	3	24,5294		0,252	0,253	0,3678
564	1	24,4134	50	0,240	0,238	0,4146
	2	23,7905		0,268	0,268	0,4114
	3	24,7123		0,125	0,124	0,1709

Tableau 125. Résultats du tableau 124.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélacion r		- 0,99948	- 0,99499	- 0,99904
"t" calculé		54,0067	17,2513	39,6121
"t" 0,01 (3)		5,841	5,841	5,841
		la dépendance entre x' et y' est très significative		
la formule de la droite de régression y' = a + b x'		y' = 1,1810 - 0,0014 x'	y' = 1,2140 - 0,0014 x'	y' = 1,1978 - 0,0018 x'
le temps de latence y' = 1 x' = t _h		133 sec	148 sec	109 sec
le temps de latence dû au débit		30 sec	30 sec	30 sec
temps de l'ouverture		103 sec	118 sec	79 sec
y' = 0 x' = temps de dissolution du contenu		871 - 133 sec = 738 sec	844 - 148 sec = 696 sec	664 - 109 sec = 555 sec
temps d'ouverture + dissolution du contenu		103 + 738 sec = 841 sec	118 + 696 sec = 814 sec	79 + 555 sec = 634 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	24,57 ml	24,09 ml	24,53 ml
	s	0,1357 ml	0,2180 ml	0,2391 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm$ 0,27 ml	$\pm$ 0,43 ml	$\pm$ 0,47 ml

Tableau 126. Détermination de la vitesse de dissolution des capsules provenant de l'essai de remplissage II.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
188	1	49,2867	20	0,476	0,476	0,9498
	2	50,2153		0,218	0,218	0,9777
	3	49,1052		0,690	0,692	0,9252
282	1	24,5656	50	0,763	0,762	0,8288
	2	24,8344		0,651	0,651	0,8823
	3	24,2457		0,887	0,887	0,7727
376	1	24,7305	50	0,487	0,426	0,7422
	2	24,8973		0,490	0,490	0,7940
	3	24,7202		0,616	0,616	0,6111
470	1	24,8742	50	0,273	0,273	0,6742
	2	24,8039		0,346	0,346	0,7183
	3	24,7645		0,340	0,342	0,4646
564	1	24,7394	50	0,184	0,183	0,6206
	2	24,8578		0,282	0,281	0,6423
	3	24,4731		0,146	0,148	0,3620

Tableau 127. Résultats du tableau 126.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélacion r		- 0,98720	- 0,99857	- 0,99704
"t" calculé "t" 0,01 (3)		10,7230	32,4483	22,4799
		5,841	5,841	5,841
	la dépendance entre x' et y' est très significative			
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,0883$ - 0,0009 x'	$y' = 1,1368$ - 0,0009 x'	$y' = 1,2009$ - 0,0015 x'
le temps de latence $y' = 1 \quad x' = t_h$		102 sec	154 sec	131 sec
le temps de latence dû au débit		30 sec	30 sec	30 sec
temps de l'ouverture		72 sec	124 sec	101 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution du contenu		1258 - 102 sec = 1156 sec	1280 - 154 sec = 1126 sec	786 - 131 sec = 655 sec
temps d'ouverture + dissolution du contenu		72 + 1156 sec = 1228 sec	124 + 1126 sec = 1250 sec	101 + 655 sec = 756 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	24,73 ml	24,87 ml	24,55 ml
	s	0,1095 ml	0,0734 ml	0,2082 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,21$ ml	$\pm 0,14$ ml	$\pm 0,41$ ml

Tableau 128. Détermination de la vitesse de dissolution des capsules
provenant de l'essai de remplissage III.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
188	1	49,5774	20	0,065	0,064	0,9941
	2	49,5697		0,980	0,980	0,8884
	3	49,4608		0,410	0,409	0,9571
282	1	24,5944	50	0,950	0,950	0,8542
	2	24,6656		0,700	0,699	0,7586
	3	24,8281		0,990	0,991	0,7929
376	1	24,8510	50	0,660	0,660	0,7191
	2	24,5864		0,422	0,422	0,6531
	3	24,8855		0,545	0,545	0,6628
470	1	24,6055	50	0,312	0,312	0,6348
	2	24,0445		0,253	0,253	0,5720
	3	24,7612		0,313	0,314	0,5580
564	1	24,8667	50	0,186	0,186	0,5719
	2	24,8234		0,162	0,162	0,5037
	3	24,7865		0,280	0,280	0,4104

Tableau 129. Résultats du tableau 128.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		- 0,98655	- 0,99155	- 0,99749
"t" calculé		10,4543	13,2402	24,4192
"t" 0,01 (3)		5,841	5,841	5,841
		la dépendance entre x' et y' est très significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1804$ - 0,0011 x'	$y' = 1,0575$ - 0,0010 x'	$y' = 1,2076$ - 0,0014 x'
le temps de latence $y' = 1 \quad x' = t_h$		159 sec	56 sec	146 sec
le temps de latence dû au débit		30 sec	30 sec	30 sec
temps de l'ouverture		129 sec	26 sec	116 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution du contenu		1043 - 159 sec = 884 sec	1039 - 56 sec = 983 sec	854 - 146 sec = 708 sec
temps d'ouverture + dissolution du contenu		129 + 884 sec = 1013 sec	26 + 983 sec = 1009 sec	116 + 708 sec = 824 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	24,73 ml	24,53 ml	24,81 ml
	s	0,1497 ml	0,3383 ml	0,0543 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,29$ ml	$\pm 0,66$ ml	$\pm 0,11$ ml

Interprétation des résultats.

Analyse de variance (1)

Temps d'ouverture de la capsule + dissolution du contenu :

<u>Détermination</u>	<u>Essai I</u>	<u>Essai II</u>	<u>Essai III</u>
1	841 sec	1228 sec	1013 sec
2	814 sec	1250 sec	1009 sec
3	634 sec	756 sec	824 sec

$$F_{\text{calculé}} = 2,2076 < F_{0,05} (2;6) = 5,143$$

Il n'y a pas de différence significative entre les temps d'ouverture de la capsule + dissolution du contenu de ces trois charges. Il y a donc une reproductibilité.

Analyse de variance (2)

Vitesse de dissolution du contenu des capsules :

<u>Détermination</u>	<u>Essai I</u>	<u>Essai II</u>	<u>Essai III</u>
1	738 sec	1156 sec	884 sec
2	696 sec	1126 sec	983 sec
3	555 sec	655 sec	708 sec

$$F_{\text{calculé}} = 2,1279 < F_{0,05} (2;6) = 5,143$$

La vitesse de dissolution du contenu des capsules (sans tenir compte de l'ouverture des capsules) est reproductible.

Analyse de variance (3)

Comparaison du temps d'ouverture de la capsule + dissolution du contenu et temps de dissolution du produit employé pour sa fabrication :

Produit densifié, séché, calibré

Capsules

Essais I, II, III, IV, et V

Essais I, II et III

$$F_{\text{calculé}} = 26,0575 > F_{0,05} (7;16) = \sim 2,741$$

Il y a une différence significative entre la vitesse de dissolution du produit et celle des capsules remplies avec le même produit. Le temps de dissolution des capsules est plus long.

Analyse de variance (4)

Afin de voir si le temps d'ouverture des capsules est le seul élément responsable de ce prolongement du temps de dissolution, nous avons fait l'analyse suivante :

Produit densifié, séché, calibré

Capsules (sans tenir compte du temps d'ouverture des capsules)

Essais I, II, III, IV et V

Essais I, II et III

$$F_{\text{calculé}} = 18,1959 > F_{0,05} (7;16) = \sim 2,741$$

Puisque la différence est significative, le temps d'ouverture de la capsule n'est pas la seule cause de ce prolongement de la durée de dissolution.

Temps d'ouverture des capsules.

<u>Détermination</u>	<u>Essai I</u>	<u>Essai II</u>	<u>Essai III</u>
1	103 sec	72 sec	129 sec
2	118 sec	124 sec	26 sec
3	79 sec	101 sec	116 sec

Temps moyen d'ouverture $\bar{x} = 96 \quad \text{sec}$
 $s = 32,776 \text{ sec}$
 $s/\bar{x} = 33,98 \%$
écart (P.0,05) = $\pm 64,24 \text{ sec}$

Il y a une très forte variation dans le temps d'ouverture des capsules.

Voyons maintenant la vitesse de dissolution des capsules préparées avec le produit non densifié.

Tableau 130. Détermination de la vitesse de dissolution du produit non densifié en capsules.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$
				y_1	y_2	y'_i
188	1	51,0791	20	0,422	0,421	0,9542
	2	49,6050		0,228	0,228	0,9769
	3	50,0532		0,198	0,198	0,9799
282	1	24,8087	50	0,580	0,580	0,8657
	2	24,9100		0,992	0,992	0,8204
	3	24,8932		0,722	0,723	0,8729
376	1	24,8607	50	0,598	0,600	0,7494
	2	25,1182		0,656	0,656	0,6692
	3	24,8114		0,730	0,730	0,7289
470	1	25,0106	50	0,383	0,383	0,6506
	2	24,9375		0,352	0,354	0,5497
	3	24,7007		0,408	0,407	0,6163
564	1	25,0124	50	0,220	0,220	0,5779
	2	24,9498		0,245	0,245	0,4205
	3	24,8705		0,251	0,251	0,5196

Tableau 131. Résultats du tableau 130.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélacion r		- 0,99743	- 0,99838	- 0,99793
"t" calculé		24,1155	30,4101	26,9148
"t" 0,01 (3)		5,841	5,841	5,841
		la dépendance entre x' et y' est très significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1467$ - 0,0010 x'	$y' = 1,2407$ - 0,0015 x'	$y' = 1,2144$ - 0,0013 x'
le temps de latence $y' = 1 \quad x' = t_h$		142 sec	163 sec	171 sec
le temps de latence dû au débit		30 sec	30 sec	30 sec
temps de l'ouverture		112 sec	133 sec	141 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution du contenu		1113 - 142 sec = 971 sec	842 - 163 sec = 679 sec	969 - 171 sec = 798 sec
temps d'ouverture + dissolution du contenu		112 + 971 sec = 1083 sec	133 + 679 sec = 812 sec	141 + 798 sec = 939 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	24,92 ml	24,97 ml	24,82 ml
	s	0,1043 ml	0,0944 ml	0,0860 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,20$ ml	$\pm 0,19$ ml	$\pm 0,17$ ml

Interprétation des résultats.

Analyse de variance

Comparaison des produits densifiés en capsules (A) et des produits non densifiés en capsules (B) - Ouverture des capsules + dissolution du contenu.

<u>Capsules (A)</u>	<u>Capsules (B)</u>
Essais I, II et III	Essai I

$$F_{\text{calculé}} = 1,6686 < F_{0,05} (3;8) = 4,067$$

Il n'y a pas de différence significative entre la vitesse de dissolution des capsules (A) et des capsules (B).

Conclusion.

Temps de dissolution moyen :

- 250 mg de (+)-cyanidanol-3 densifié, séché, calibré = 5 min 5 sec
- capsules contenant 250 mg du même produit = 15 min 29 sec
- contenu des capsules = 13 min 53 sec

Pour expliquer le prolongement de la durée de dissolution du contenu des capsules (sans la capsule) dans nos conditions expérimentales, nous avons mesuré la taille et distribution des particules, après leur désintégration, avec le compteur de Coulter (selon la méthode décrite dans les pages 222 et 223).

Les résultats suivants ont été obtenus :

Diamètre moyen des classes $\phi = k \cdot \sqrt[3]{V}$ en μ	Distribution en % g des particules
22,93	0,76 %
18,20	1,96 %
14,45	3,85 %
11,46	5,35 %
9,10	8,86 %
7,22	12,86 %
5,73	15,64 %
4,55	17,02 %
3,61	15,08 %
2,87	10,27 %
2,27	5,14 %
1,80	2,18 %
1,43	0,68 %
1,14	0,36 %

Surface spécifique = 2,99 m²/g

La distribution de la taille de toutes les particules après la désintégration est inférieure à 23 μ et environ 90 % des particules ont une taille inférieure à 10 μ . Ces résultats sont semblables à ceux obtenus avec le produit densifié. La surface spécifique calculée est aussi très proche. Nous pouvons donc conclure que le ralentissement de la vitesse de dissolution provient probablement de l'influence de la gélatine qui enrobe les particules dans la cellule, augmente la viscosité du milieu et modifie la couche de diffusion autour des particules.

IV.1.8.3.- Stabilité des capsules et de leur contenu.

L'influence de l'humidité ambiante sur les capsules et leur contenu à température constante a été étudiée avec la méthode d'isotherme de sorption décrite dans les pages 19 à 21.

Détermination de l'humidité initiale des capsules vides (taille No 1).

Après une série d'essais, le mode opératoire suivant a été mis au point pour mesurer l'humidité des capsules :

- Ouvrir et introduire trois capsules dans le récipient de l'appareil de *Karl-Fischer* contenant 20 ml de méthanol (après avoir neutralisé l'eau du méthanol avec le réactif *Karl-Fischer*).
- Ajouter du réactif de *Karl-Fischer* jusqu'au point de dépolarisation (il faut que l'aiguille du milliampèremètre reste au moins 60 secondes entre 30 et 32 milliampères). Le dosage de l'eau contenue dans la gélatine dure environ 15 à 20 minutes, ce qui est probablement dû aux caractéristiques physiques de la gélatine.

Les résultats figurent dans le tableau 132.

Détermination de l'humidité des capsules remplies.

- Ouvrir et vider 3 capsules.
- Introduire le contenu des 3 capsules avec les capsules ouvertes dans l'appareil de *Karl-Fischer*, et procéder selon le mode opératoire décrit pour la détermination de l'humidité initiale des capsules vides.

Les résultats figurent dans le tableau 133.

Tableau 132. Humidité initiale des capsules vides.

Poids de 3 capsules vides	RKF	Facteur RKF mg H ₂ O/ml RKF	H ₂ O	Humidité % H ₂ O d.b.
236 mg	8,35 ml	4,50	37,57 mg	18,93 %
238 mg	8,36 ml	4,50	37,62 mg	18,77 %
240 mg	8,35 ml	4,50	37,57 mg	18,56 %
230 mg	8,03 ml	4,48	35,97 mg	18,54 %
225 mg	7,88 ml	4,48	35,30 mg	18,61 %

Humidité moyenne
des capsules vides = 18,68 %
(% H₂O d.b.)

Coefficient de
variation = 0,88 %

Tableau 133. Humidité des capsules remplies.

Poids de 3 capsules pleines	RKF	Facteur RKF mg H ₂ O/ml RKF	H ₂ O	Humidité % H ₂ O d.b.
994 mg	12,55 ml	4,50	56,47 mg	6,02 %
1003 mg	12,21 ml	4,50	54,94 mg	5,79 %
984 mg	11,91 ml	4,48	53,35 mg	5,73 %
1011 mg	12,46 ml	4,48	55,82 mg	5,84 %
1017 mg	12,44 ml	4,48	55,73 mg	5,79 %

Humidité moyenne
des capsules pleines = 5,83 %
(% H₂O d.b.)

Coefficient de
variation = 1,90 %

Humidité du produit au moment du remplissage = ~ 4,5 % H₂O d.b.

Mise en route du test.

12 capsules vides, fermées, et 6 capsules remplies ont été introduites dans chacun de nos dessicateurs. Pour faciliter le contrôle d'adsorption ou de désorption d'humidité jusqu'au poids constant, nous avons pesé (à cause de la forte variation du poids des capsules) et marqué d'une croix une capsule vide et une capsule pleine dans chacun des dessicateurs. Le contrôle du poids de ces capsules a été fait périodiquement jusqu'au poids constant.

Les tableaux qui suivent donnent les résultats d'humidité adsorbée par les capsules vides, par les capsules pleines, par le contenu des capsules et par les capsules vidées de leur contenu.

Tableau 134. Stabilité des capsules par rapport à l'humidité.

Produit	Prise d'échan- tillon	RKF	Facteur RKF	H ₂ O	Humidité	
					% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.
<u>Capsules vides</u> <u>Capsules pleines</u> Contenu des capsules Capsules vidées de leur contenu	Conditions d'adsorption : humidité relative : 15 % température : 20 - 22°C					
	70 mg	1,46 ml	4,92	7,18 mg	11,43 %	10,88 %
	76 mg	1,49 ml		7,33 mg	10,67 %	
	80 mg	1,54 ml		7,57 mg	10,43 %	
	74 mg	1,49 ml		7,33 mg	10,99 %	
	326 mg	3,10 ml	4,92	14,51 mg	4,90 %	4,77 %
	314 mg	2,91 ml		13,38 mg	4,77 %	
	309 mg	2,82 ml		11,75 mg	4,69 %	
	324 mg	2,98 ml		13,43 mg	4,73 %	
	251 mg	1,29 ml	4,92	6,34 mg	2,59 %	2,59 %
	271 mg	1,41 ml		6,93 mg	2,62 %	
	239 mg	1,22 ml		6,00 mg	2,57 %	
	268 mg	1,37 ml		6,74 mg	2,57 %	
	80 mg	1,67 ml	4,92	8,21 mg	11,43 %	11,48 %
	74 mg	1,64 ml		8,06 mg	12,22 %	
	84 mg	1,67 ml		8,21 mg	10,83 %	
81 mg	1,70 ml	8,32 mg		11,43 %		
<u>Capsules vides</u> <u>Capsules pleines</u> Contenu des capsules Capsules vidées de leur contenu	Conditions d'adsorption : humidité relative : 31 % température : 20 - 22°C					
	78 mg	2,30 ml	4,92	11,31 mg	16,96 %	16,37 %
	80 mg	2,27 ml		11,16 mg	16,21 %	
	83 mg	2,37 ml		11,66 mg	16,37 %	
	84 mg	2,35 ml		11,56 mg	15,96 %	
	341 mg	3,57 ml	4,92	17,56 mg	5,42 %	5,69 %
	325 mg	3,44 ml		16,92 mg	5,37 %	
	322 mg	3,75 ml		18,45 mg	6,08 %	
	317 mg	3,58 ml		17,61 mg	5,88 %	
	248 mg	1,40 ml	4,92	6,88 mg	2,85 %	2,91 %
	225 mg	1,30 ml		6,39 mg	2,92 %	
	253 mg	1,47 ml		7,23 mg	2,94 %	
	253 mg	1,47 ml		7,23 mg	2,94 %	
	83 mg	2,56 ml	4,92	12,59 mg	17,88 %	17,09 %
	76 mg	2,18 ml		10,72 mg	16,42 %	
	78 mg	2,32 ml		11,41 mg	17,13 %	
76 mg	2,24 ml	11,02 mg		16,96 %		

	Conditions d'adsorption : humidité relative : 43 % température : 20 - 22°C					
<u>Capsules vides</u>	71 mg	2,63 ml	4,62	12,15 mg	20,64 %	18,61 %
	76 mg	2,65 ml		12,24 mg	19,19 %	
	82 mg	2,60 ml		12,01 mg	17,16 %	
	77 mg	2,48 ml		11,45 mg	17,16 %	
<u>Capsules pleines</u>	326 mg	4,07 ml	4,62	18,80 mg	6,11 %	6,17 %
	321 mg	4,27 ml		19,72 mg	6,54 %	
	344 mg	4,24 ml		19,58 mg	6,03 %	
	343 mg	4,20 ml		19,40 mg	5,99 %	
<u>Contenu des capsules</u>	277 mg	1,69 ml	4,62	7,80 mg	2,89 %	2,96 %
	289 mg	1,79 ml		8,26 mg	2,94 %	
	311 mg	1,99 ml		9,19 mg	3,04 %	
	273 mg	1,70 ml		7,85 mg	2,96 %	
<u>Capsules vidées de leur contenu</u>	82 mg	2,81 ml	4,62	12,98 mg	18,81 %	19,23 %
	75 mg	2,79 ml		12,89 mg	20,75 %	
	79 mg	2,76 ml		12,75 mg	19,24 %	
	81 mg	2,69 ml		12,43 mg	18,12 %	
	Conditions d'adsorption : humidité relative : 52 % température : 20 - 22°C					
<u>Capsules vides</u>	83 mg	2,75 ml	4,92	13,53 mg	19,47 %	19,32 %
	83 mg	2,75 ml		13,53 mg	19,47 %	
	83 mg	2,66 ml		13,08 mg	18,70 %	
	74 mg	2,47 ml		12,15 mg	19,64 %	
<u>Capsules pleines</u>	322 mg	5,68 mg	4,92	27,94 mg	9,50 %	9,58 %
	341 mg	6,15 ml		30,25 mg	9,73 %	
	369 mg	6,45 ml		31,73 mg	10,16 %	
	344 mg	5,73 ml		28,19 mg	8,92 %	
<u>Contenu des capsules</u>	280 mg	3,48 ml	4,92	17,12 mg	6,51 %	6,98 %
	266 mg	3,35 ml		16,48 mg	6,60 %	
	229 mg	3,66 ml		18,00 mg	8,53 %	
	263 mg	3,16 ml		15,54 mg	6,28 %	
<u>Capsules vidées de leur contenu</u>	77 mg	2,52 ml	4,92	12,39 mg	19,17 %	19,28 %
	84 mg	2,78 ml		13,67 mg	19,43 %	
	86 mg	2,79 ml		13,72 mg	18,98 %	
	76 mg	2,53 ml		12,44 mg	19,57 %	
	Conditions d'adsorption : humidité relative : 66 % température : 20 - 22°C					
<u>Capsules vides</u>	80 mg	2,78 ml	4,92	13,67 mg	20,61 %	19,88 %
	86 mg	2,92 ml		14,36 mg	20,04 %	
	81 mg	2,79 ml		13,72 mg	20,39 %	
	80 mg	2,54 ml		12,49 mg	18,50 %	
<u>Capsules pleines</u>	362 mg	10,34 ml	4,92	50,87 mg	16,35 %	16,17 %
	362 mg	10,28 ml		50,57 mg	16,23 %	
	400 mg	10,23 ml		55,25 mg	16,02 %	
	382 mg	10,77 ml		52,98 mg	16,10 %	
<u>Contenu des capsules</u>	300 mg	7,62 ml	4,92	34,79 mg	14,28 %	14,08 %
	261 mg	6,64 ml		32,66 mg	14,30 %	
	304 mg	7,38 ml		36,30 mg	13,56 %	
	271 mg	6,83 ml		33,60 mg	14,15 %	
<u>Capsules vidées de leur contenu</u>	86 mg	2,89 ml	4,92	14,21 mg	19,79 %	19,06 %
	77 mg	2,44 ml		12,00 mg	18,46 %	
	80 mg	2,56 ml		12,59 mg	18,67 %	
	75 mg	2,47 ml		12,15 mg	19,33 %	

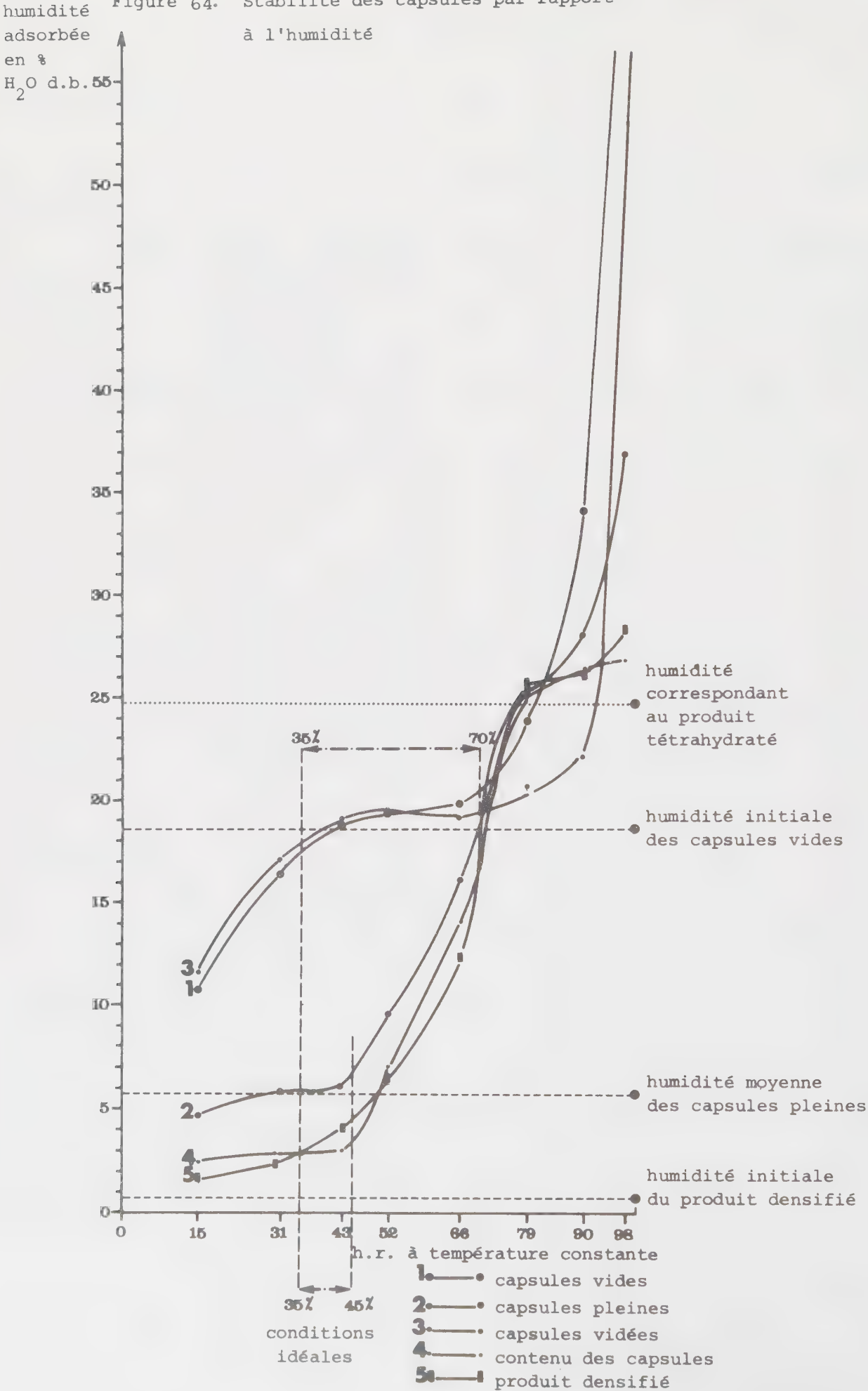
	Conditions d'adsorption : humidité relative : 79 % température : 20 - 22°C					
<u>Capsules vides</u>	80 mg	3,20 ml	4,80	15,36 mg	23,76 %	23,95 %
	88 mg	3,76 ml		18,04 mg	25,78 %	
	88 mg	3,44 ml		16,51 mg	23,09 %	
	88 mg	3,45 ml		16,56 mg	23,18 %	
<u>Capsules pleines</u>	415 mg	17,75 ml	4,80	85,20 mg	25,83 %	25,62 %
	402 mg	16,98 ml		81,50 mg	25,42 %	
	403 mg	17,27 ml		82,89 mg	25,89 %	
	400 mg	16,89 ml		81,07 mg	25,42 %	
Contenu des capsules	290 mg	12,43 ml	4,80	60,14 mg	26,16 %	25,74 %
	284 mg	12,28 ml		58,94 mg	26,18 %	
	289 mg	12,20 ml		58,56 mg	25,41 %	
	289 mg	12,13 ml		58,22 mg	25,22 %	
Capsules vidées de leur contenu	82 mg	2,92 ml	4,80	14,01 mg	20,60 %	20,49 %
	83 mg	2,96 ml		14,20 mg	20,64 %	
	83 mg	2,88 ml		13,82 mg	19,97 %	
	84 mg	3,01 ml		14,44 mg	20,76 %	
	Conditions d'adsorption : humidité relative : 90 % température : 20 - 22°C					
<u>Capsules vides</u>	93 mg	5,11 ml	4,80	24,52 mg	35,81 %	34,13 %
	90 mg	4,64 ml		22,27 mg	32,88 %	
	88 mg	4,69 ml		22,51 mg	34,37 %	
	89 mg	4,65 ml		22,32 mg	33,47 %	
<u>Capsules pleines</u>	397 mg	18,45 ml	4,80	88,56 mg	28,71 %	28,08 %
	395 mg	17,92 ml		86,01 mg	27,83 %	
	425 mg	19,27 ml		92,49 mg	27,81 %	
	412 mg	18,77 ml		90,09 mg	27,98 %	
Contenu des capsules	258 mg	11,24 ml	4,80	53,95 mg	26,44 %	26,59 %
	316 mg	13,94 ml		66,91 mg	26,86 %	
	298 mg	13,12 ml		62,97 mg	26,45 %	
	280 mg	12,27 ml		58,85 mg	26,63 %	
Capsules vidées de leur contenu	89 mg	3,55 ml	4,80	17,04 mg	23,67 %	22,19 %
	86 mg	3,44 ml		16,51 mg	23,76 %	
	79 mg	2,87 ml		13,77 mg	21,11 %	
	85 mg	2,98 ml		14,30 mg	20,22 %	
	Conditions d'adsorption : humidité relative : 98 % température : 20 - 22°C					
<u>Capsules vides</u>	115 mg	10,87 ml	4,80	48,33 mg	72,50 %	73,07 %
	120 mg	10,69 ml		51,31 mg	74,70 %	
	112 mg	9,83 ml		47,18 mg	72,79 %	
	121 mg	10,58 ml		50,78 mg	72,32 %	
<u>Capsules pleines</u>	383 mg	22,33 ml	4,62	103,16 mg	36,86 %	36,95 %
	465 mg	26,98 ml		124,64 mg	36,62 %	
	435 mg	25,06 ml		115,77 mg	36,26 %	
	423 mg	25,25 ml		116,65 mg	38,07 %	
Contenu des capsules	310 mg	14,46 ml	4,62	66,80 mg	27,46 %	26,99 %
	348 mg	16,23 ml		74,98 mg	27,46 %	
	308 mg	13,96 ml		64,49 mg	26,48 %	
	285 mg	12,96 ml		59,87 mg	26,59 %	
Capsules vidées de leur contenu	118 mg	9,82 ml	4,62	45,36 mg	62,45 %	58,07 %
	122 mg	9,35 ml		43,19 mg	54,80 %	
	122 mg	10,54 ml		48,69 mg	66,42 %	
	132 mg	9,35 ml		43,19 mg	48,63 %	

Tableau 135. Résultats du tableau 134.

Conditions d'adsorption		Humidité adsorbée en % H ₂ O d.b. (moyenne)				
Humidité relative	Température	Capsules vides	Capsules pleines	Contenu des capsules	Capsules vidées de leur contenu	(+)-cyanidanol-3 densifié (voir tableau 77)
15 %	20 - 22°C	10,88	4,77	2,59	11,48	1,61
31 %	20 - 22°C	16,37	5,69	2,91	17,09	2,34
43 %	20 - 22°C	18,61	6,17	2,96	19,23	4,07
52 %	20 - 22°C	19,32	9,58	6,98	19,28	6,33
66 %	20 - 22°C	19,88	16,17	14,08	19,06	12,38
79 %	20 - 22°C	23,95	25,62	25,74	20,49	25,93
90 %	20 - 22°C	34,13	28,08	26,59	22,19	26,65
98 %	20 - 22°C	73,07	36,95	26,99	58,07	28,45

Les résultats des tableaux 134 et 135 ont été reportés sur le graphique présenté dans la figure 64.

Figure 64. Stabilité des capsules par rapport à l'humidité



Interprétation des résultats.

Nous avons tiré les conclusions suivantes à l'aide des courbes d'adsorption d'humidité :

- Les capsules vides ont un taux d'humidité d'environ 19 % H_2O d.b. D'après la courbe d'adsorption, l'humidité des capsules reste stable entre 40 et 70 % h.r. Ce taux d'humidité est d'ailleurs nécessaire aux parois gélatineuses des capsules. A une humidité ambiante inférieure à 35 %, les capsules deviennent cassantes et à une humidité ambiante supérieure à 70 %, elles deviennent collantes. La courbe d'adsorption des capsules vidées de leur contenu est similaire à celle des capsules vides. Aux humidités atmosphériques plus élevées que 70 % h.r., leur courbe d'adsorption est légèrement différente, ce qui est probablement dû au produit contenu dans les capsules qui adsorbe à son tour de l'humidité, et à leur surface interne qui n'est pas en contact avec l'air.

- Les courbes d'adsorption d'humidité du produit densifié et celles du produit contenu dans les capsules ne présentent pas de différence significative. Ce fait démontre que dans nos conditions expérimentales la capsule n'a pas suffisamment isolé notre produit de l'humidité ambiante. La fermeture *Snap-Fit* ou *Lok-Cap* prévient l'ouverture inopinée des capsules mais n'isole pas le produit des conditions extérieures. La technique de verrouillage par banderollage peut rendre la fermeture plus étanche. Cependant, même dans ce cas, il n'est pas exclu que l'humidité soit adsorbée par la gélatine, diffusée à travers la couche de gélatine par "diffusion de liquide" (voir page 29) et qu'elle atteigne le produit contenu dans la capsule d'une manière plus lente.

- Le taux d'humidité relative favorable au stockage des capsules en gélatine se situe entre 35 % et 70 %, tandis que le (+)-cyanidanol-3 commence à adsorber de l'humidité à partir de 45 % h.r. Dans ces conditions, nous déduisons qu'il faut encapsuler notre produit et stocker les capsules remplies à une humidité relative ambiante se situant entre 35 % et 45 % h.r. (selon nos conditions expérimentales de 20 à 22°C).

- En tenant compte des climats très chauds et humides et des conditions d'entreposage des capsules par les patients (la salle de bain), il est indiqué de prévoir un emballage à alvéoles en feuilles d'aluminium.

IV.1.9.- Conclusion.

La transformation des caractéristiques physiques du produit en fin de synthèse a rendu possible l'encapsulation et a permis d'obtenir un produit satisfaisant.

L'étude des caractéristiques physiques du (+)-cyanidanol-3 a permis de fixer les normes dans lesquelles on peut prévoir les conditions de fabrication.

IV.2.- Comprimés.

IV.2.1.- Considérations préliminaires.

Un comprimé doit répondre à deux exigences opposées :

- l'existence de forces de liaisons interparticulaires suffisantes pour donner aux comprimés une cohésion leur permettant de résister aux chocs d'origine extérieure depuis la fabrication jusqu'à l'utilisation,
- la nécessité d'une désagrégation permettant, en présence des liquides du tube digestif, la libération du principe actif par modification de ces forces de cohésion (78).

La plupart du temps, les principes actifs ne se prêtent pas à cette double exigence, ce qui nécessite l'adjonction de divers excipients.

IV.2.1.1.- Mécanismes de liaison des particules (73)(78).

Le but de la compression est de développer des forces de liaison entre les particules du principe actif. Ces forces de cohésion peuvent avoir diverses origines.

Les liaisons de covalence.

Ces liaisons se développent par la formation de doublets d'électrons : chaque électron d'un couple est emprunté à un atome. Ce sont des liaisons de nature chimique qui ne se présentent qu'exceptionnellement lors de la compression des poudres.

Les forces d'attraction électrostatique.

Elles ne se produisent qu'au niveau des poudres sèches venant de subir un mouvement. Elles s'opposent à l'écoulement et à la compression des poudres. On peut les éviter soit par une légère humidification, soit par l'adjonction de certains excipients.

Les forces de Van der Waals.

Les forces de Van der Waals, pratiquement négligeables au-dessus de $1000 \text{ \AA}$ de distance entre 2 parois de petites particules, deviennent, au-dessous de $100 \text{ \AA}$, un élément important de cohésion des poudres à sec. Pour réaliser la compression, il est nécessaire de vaincre les obstacles mécaniques et structuraux qui s'opposent au rapprochement des particules, ce qui est possible en préparant des granulés de petite taille.

Les forces d'adhésion par couche d'adsorption.

L'humidité fixée à la surface des particules les attire et les lie entre elles.

Etablissement de "ponts" (73)(78).

- par fusion

Des "ponts" peuvent être établis par la fusion du principe actif, plus couramment par celle d'un excipient, ou par la formation d'un mélange eutectique entre deux substances lors de la compression. Les principes actifs ayant généralement un point de fusion assez élevé, on rencontre rarement le phénomène de fusion dans les conditions de compression que nous utilisons.

Il est dangereux, sur le plan de la biodisponibilité, de lier les principes actifs en formant des mélanges eutectiques. Par contre, certains excipients comme les sucres, les alcools gras, acides ou esters gras, les polyéthylène-glycols peuvent former des "ponts" par échauffement de la masse lors de la compression. Les mesures de température effectuées jusqu'à maintenant montrent qu'il peut y avoir un échauffement de 5 à 30°C selon le degré de lubrification. Quant à la pression dans les extrudeurs, elle peut s'élever jusqu'à plusieurs dizaines de tonnes et, dans ce cas, la température peut atteindre jusqu'à 60°C .

- par dissolution

L'eau de cristallisation ou l'eau adsorbée est susceptible d'être libérée sous l'effet de la pression. Elle peut alors dissoudre partiellement les particules et permettre la formation de "ponts" solides par recristallisation.

- par réticulation

Des "ponts" peuvent être formés à l'aide d'excipients filamenteux ou lamellaires tels que la cellulose microcristalline, la méthylcellulose ou toutes autres substances filamenteuses qui réticulent la masse lors de la compression en lui donnant une cohésion très importante. C'est le procédé le plus couramment utilisé pour la compression directe.

Les forces d'adhésion et de cohésion peuvent aussi être obtenues à l'aide d'un "pont" fait de liants visqueux ou de films liquides adsorbés par les particules. Cependant, ces forces disparaissent par séchage.

IV.2.1.2.- Aspect mécanique de la compression.

Lors de la compression, plusieurs phases se succèdent :

Alimentation et tassement des particules

Dans une machine à comprimer, cette phase correspond à l'alimentation forcée de certaines machines rotatives ou au tassement qui se produit par les secousses du sabot d'alimentation des machines alternatives.

Structuration des particules.

C'est la première phase de la compression sur les machines à comprimer. Le dégazage commence.

Réarrangement des particules.

Les particules se rapprochent en tendant vers la plus grande densité possible. Le dégazage se poursuit.

Adhésion.

Les particules s'effritent, puis s'imbriquent les unes dans les autres par pénétration et écrasement. La masse comprimée gagne un très grand durcissement. C'est le point final de la compression. Mais cette étape de la compression est contrecarrée par l'action du lubrifiant.

Elasticité.

Lorsqu'on veut dépasser le stade de la densité limite, le matériel refuse toute modification de forme supplémentaire et restitue l'énergie fournie en reprenant après la compression la forme du stade précédent. Cette phase est très apparente avec certaines substances et elle est défavorable pour obtenir des comprimés.

IV.2.1.3.- Divers types de machines à comprimer.

Les machines à comprimer alternatives.

Elles comprennent un système d'alimentation constitué d'une trémie reliée à un sabot creux qui, par un mouvement linéaire ou angulaire, remplit la matrice. Les poinçons supérieurs et inférieurs, par un mouvement vertical, assurent la compression.

Les machines à comprimer rotatives.

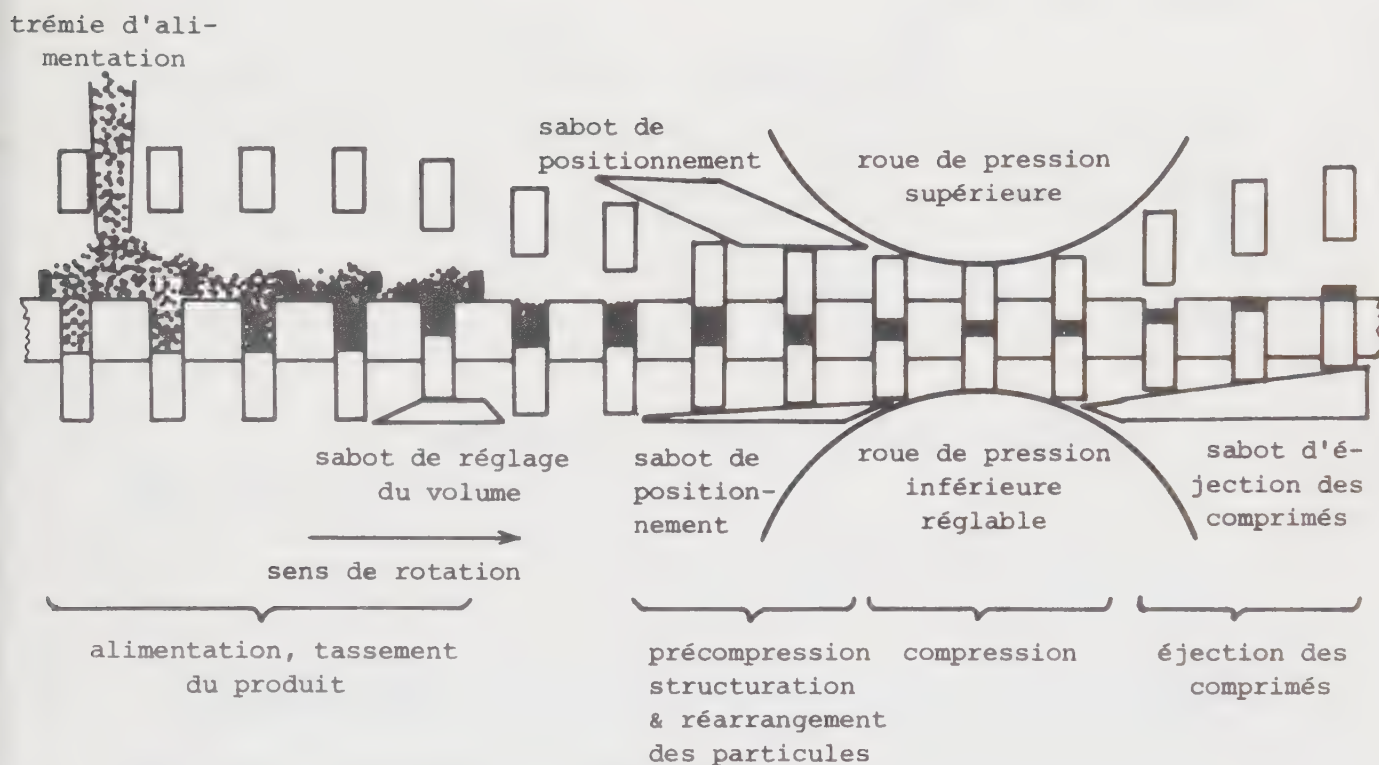
Toutes les phases de la compression (alimentation - compression - éjection des comprimés) sont effectuées sur une pièce tournante portant un certain nombre de jeux de compression (poinçons inférieurs, matrices, poinçons supérieurs).

IV.2.2.- Description et fonctionnement de la machine à comprimer choisie.

Machine à comprimer rotative *Kilian Pharma I*, à 15 postes de compression.

Les diverses phases de la compression se font selon la figure 65.

Figure 65.



Réglage du poids des comprimés.

Le produit s'écoule de la trémie d'alimentation sur le dispositif de remplissage des matrices. Une fois que les matrices sont complètement remplies, elles passent sur le sabot de réglage du volume de remplissage, suivent le niveau du sabot (d'après le réglage), et le surplus du produit est enlevé par arasement. Le poids des comprimés est ainsi réglé par volume de remplissage.

Précompression.

Les sabots de précompression inférieure et supérieure compriment légèrement le produit tout en permettant le réarrangement des particules et

le début du dégazage.

Compression.

Les comprimés se forment grâce à un des types de forces de cohésion et par la pression donnée à l'aide des roues de pression.

Ejection des comprimés.

Les poinçons supérieurs se lèvent, les poinçons inférieurs sont poussés à travers la matrice vers l'extérieur à l'aide du sabot d'éjection, pour permettre la sortie des comprimés.

Le cycle recommence.

IV.2.3.- Choix de l'outillage pour la compression.

La forme et le diamètre des poinçons et des matrices sont choisis en fonction des paramètres suivants.

Choix de l'outillage en fonction de la destination des comprimés.

Il faut d'abord distinguer entre les comprimés à avaler, les comprimés à sucer (pastilles) et les comprimés vaginaux. Les comprimés à avaler et à sucer ont en général des faces plates, sur lesquelles on trouve parfois une ligne gravée (pour les comprimés sécables) et le nom de la fabrique, etc. (Il est prévu qu'à l'avenir les autorités sanitaires exigent un code d'identification). Les comprimés à avaler doivent avoir une taille et une forme permettant une prise facile.

Comprimés destinés à un enrobage au sucre

L'enrobage au sucre (dragéification) nécessite des "noyaux" avec une courbure de face importante, afin que la tranche soit aussi fine que possible. Si ce n'est

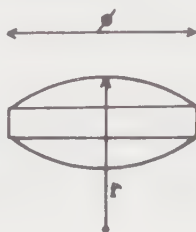
Figure 66



pas le cas, les opérations deviennent longues et donnent des dragées avec un enrobage trop épais. Pour la dragéification, l'idéal est de disposer de noyaux se rapprochant de la forme sphérique. La courbure de la face des noyaux est en général déterminée en multipliant le diamètre du noyau par une constante qui se situe entre 0,6 et 0,9

Figure 67

courbure de face = $k \cdot \varnothing$ en mm



Cependant, les noyaux ayant une courbure de face très prononcée sont sujets à une usure de la surface, puisque lors de la compression la partie centrale des faces reçoit moins de pression et qu'elle est, par conséquent, moins solide.

Comprimés destinés à un enrobage par film

L'enrobage par film (comprimés laqués) nécessite également une courbure de face, mais moins prononcée que celle des noyaux à dragéifier, puisque l'épaisseur du film d'enrobage ne dépasse pas quelques dixièmes de millimètre. Cependant, il n'est pas possible de laquer des comprimés à faces plates car elles favorisent leur collage, en piles de monnaie lors du laquage, et rendent leur mouvement irrégulier dans la turbine. Pour le laquage, la courbure de face est en général déterminée en multipliant le diamètre du noyau par une constante inférieure à 1,6. Les constantes plus élevées que cette valeur donnent des courbures de face se rapprochant d'une surface plate.

Choix de l'outillage en fonction de la dose du principe actif.

En tenant compte des paramètres que nous venons de mentionner, nous avons d'abord choisi une courbure de face permettant d'effectuer une dragéification. Ne connaissant pas l'importance de la réduction de volume lors de la

compression, nous avons choisi, expérimentalement, des poinçons de 9 mm de diamètre. Quelques essais préliminaires ont donné des comprimés d'une hauteur totale de 4,8 mm. La profondeur de courbure du poinçon étant de 1,5 mm, l'épaisseur de la tranche a été calculée de la façon suivante :

Figure 68

épaisseur de tranche $(e) = h - (2 p) = 1,8 \text{ mm}$



(e) étant faible, un enrobage au sucre ne donnerait pas une couche épaisse.

IV.2.4.- Mise au point du procédé de compression.

IV.2.4.1.- Caractéristiques physiques dont dépend la compression.

Les caractéristiques physiques du produit dont dépend la compression avec une machine à comprimer rotative sont :

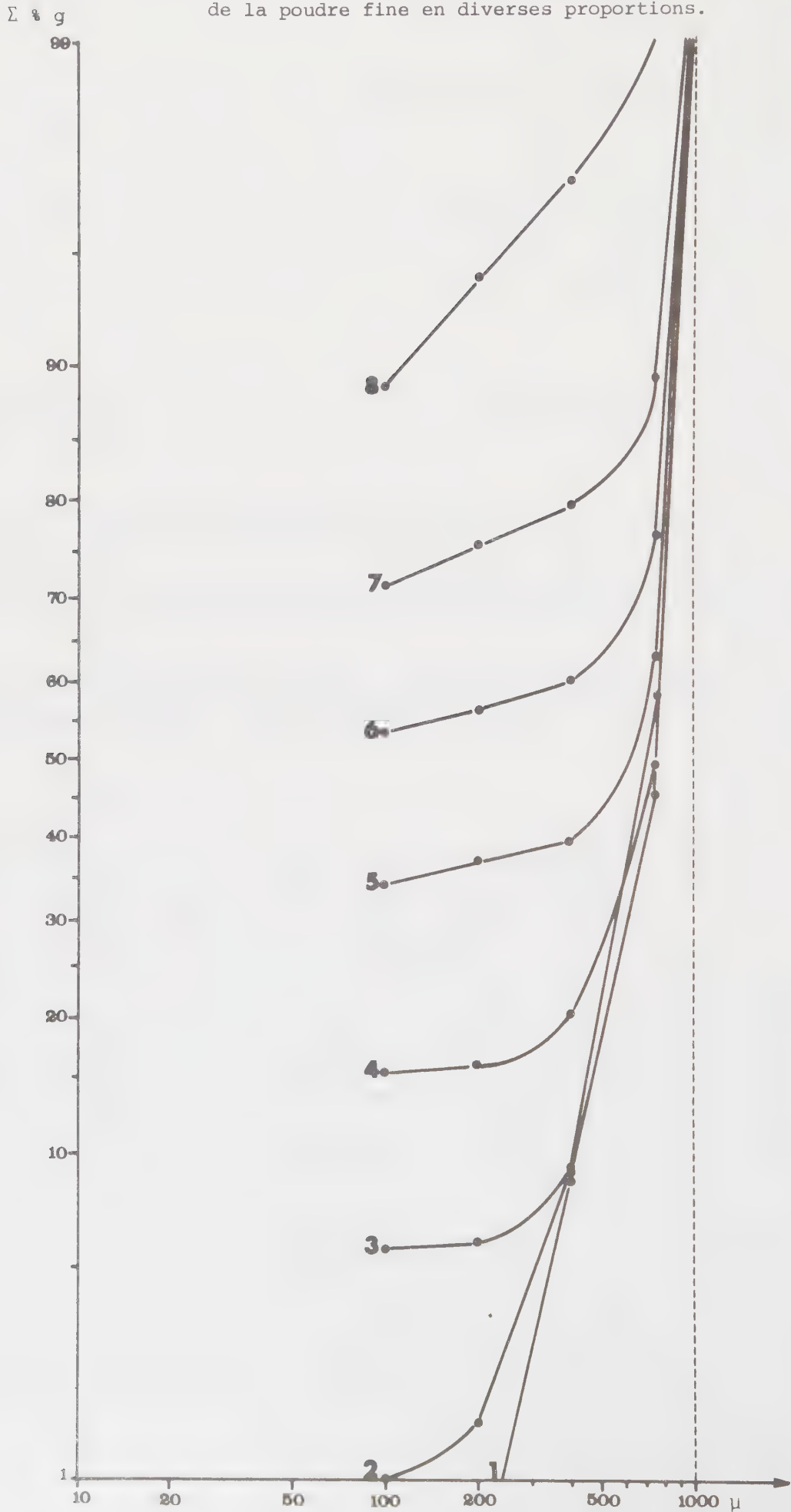
- la forme et la taille des particules,
- la vitesse d'écoulement,
- le comportement à la pression et la force de cohésion du produit,
- la lubrification,
- la teneur en humidité.

Dans les pages qui suivent, nous étudions l'influence de certaines caractéristiques physiques sur la compression et en même temps établissons les normes à l'intérieur desquelles la compression peut se faire facilement et permettre l'obtention d'une forme galénique satisfaisante.

IV.2.4.2.- Etude de l'influence de certaines caractéristiques physiques du principe actif sur la compression.

Comme lors de la mise au point des capsules, nous avons préparé des granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions, afin d'obtenir des produits ayant des caractéristiques physiques systémati-

Figure 69. Taille et distribution des granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions.



L'étude des caractéristiques physiques de ces granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions a donné les résultats suivants :

Tableau 137.

Compo- sition	Fraction inférieure à 200 μ	Densité réelle	Densité de décharge	Volume d'air total contenu dans le produit	Vitesse d'écoulement
	x	y_1	y_2	y_3	y_4
	%	g/ml	g/ml	%	g/min
1	0,85	1,505	0,6148	59,1	2034
		1,500	0,6152	59,0	2011
		1,470	0,6146	58,2	1993
		1,483	0,6150	58,5	1998
2	1,60	1,477	0,5882	60,2	1883
		1,489	0,5783	61,2	1864
		1,479	0,5813	61,0	1859
		1,485	0,5804	60,9	1874
3	5,80	1,483	0,5882	60,3	1633
		1,497	0,5875	60,8	1625
		1,489	0,5813	61,1	1604
		1,503	0,5846	61,1	1609
4	15,80	1,496	0,5617	62,5	1503
		1,487	0,5591	62,4	1539
		1,494	0,5546	62,9	1524
		1,479	0,5569	62,3	1528
5	37,00	1,503	0,4464	70,3	pas d'écou- lement
		1,501	0,4424	70,5	
		1,496	0,4386	70,7	
		1,489	0,4392	70,5	
6	56,40	1,501	0,4029	73,2	pas d'écou- lement
		1,496	0,4013	73,2	
		1,483	0,4011	73,0	
		1,478	0,3998	72,9	
7	75,80	1,505	0,3780	74,9	pas d'écou- lement
		1,473	0,3812	74,1	
		1,495	0,3793	74,6	
		1,479	0,3798	74,3	
8	94,16	1,473	0,3530	76,0	pas d'écou- lement
		1,482	0,3582	75,8	
		1,494	0,3604	75,9	
		1,479	0,3592	75,7	

A partir de ces caractéristiques physiques, nous avons étudié les relations linéaires comme lors de la mise au point de l'encapsulation.

Régression linéaire entre x et y_1

$$y_1 = 1,490 - 0,00004 x \quad r = - 0,12435$$

$$F_{\text{calculé}} = 0,4712 < F_{0,05} (1;30) = 4,171$$

Il n'y a pas de corrélation linéaire entre la proportion de poudre fine et la densité réelle. En fait, la densité réelle est constante pour chaque produit.

Régression linéaire entre x et y_2

$$y_2 = 0,5906 - 0,00291 x \quad r = - 0,96822$$

$$F_{\text{calculé}} = 449,58 > F_{0,05} (1;30) = 4,171$$

Il y a une corrélation linéaire entre la proportion de poudre fine et la densité de décharge. En extrapolant, pour 0 % de poudre fine, le maximum de la densité de décharge est 0,5906 g/ml.

Régression linéaire entre x et y_3

$$y_3 = 60,38 + 0,00188 x \quad r = 0,96540$$

$$F_{\text{calculé}} = 411,12 > F_{0,05} (1;30) = 4,171$$

Il y a une corrélation linéaire entre la proportion de la poudre fine et le volume d'air total contenu dans la poudre.

Régression linéaire entre x et y₄

$$y_4 = 1922,36 - 29,61 x \quad r = - 0,90074$$

$$F_{\text{calculé}} = 60,20 > F_{0,05} (1;14) = 3,041$$

La corrélation linéaire est aussi valable entre la proportion de la poudre fine et la vitesse d'écoulement de la poudre.

Théoriquement, un produit contenant jusqu'à 64 % de poudre fine devrait s'écouler. Mais nos expériences ont montré qu'à partir de 30 % de poudre fine, l'écoulement ne se fait plus d'une manière libre. Cela est éventuellement dû à une séparation des grandes et des petites particules. Néanmoins, nous avons effectué des tests de compression avec notre produit contenant jusqu'à 40 % de poudre fine.

IV.2.4.3.- Test de compression avec les granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions.

Quelques essais préliminaires ont montré qu'il était nécessaire d'ajouter un lubrifiant à notre produit. Pour déterminer le lubrifiant à utiliser et sa quantité optimale pour la compression, nous avons procédé de la même façon que lors de la mise au point de l'encapsulation et avons choisi le stéarate de magnésium, à une proportion de 0,25 %.

Les granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions ont été comprimés à une vitesse de 20'000 comprimés/heure.

IV.2.4.4.- Examen des caractéristiques physiques des comprimés et établissement des normes-limites du produit à comprimer.

Les paramètres suivants ont été mesurés :

- poids des comprimés,
- hauteur totale " " ,

- dureté des comprimés,
- taux d'effritement " " ,
- volume d'admission des matrices.

De ces mesures, nous avons déduit :

- le volume de remplissage des granulés dans les matrices,
- le volume des comprimés,
- la réduction de volume par compression,
- le volume d'air résiduel dans les comprimés,

et avons comparé le volume d'air dans le granulé à celui du granulé remplissant les matrices.

Poids, hauteur totale, dureté des comprimés.

Le poids, la hauteur totale et la dureté de 10 comprimés ont été mesurés individuellement avec l'appareil *Erweka*. Les résultats figurent dans le tableau 139.

Taux d'effritement.

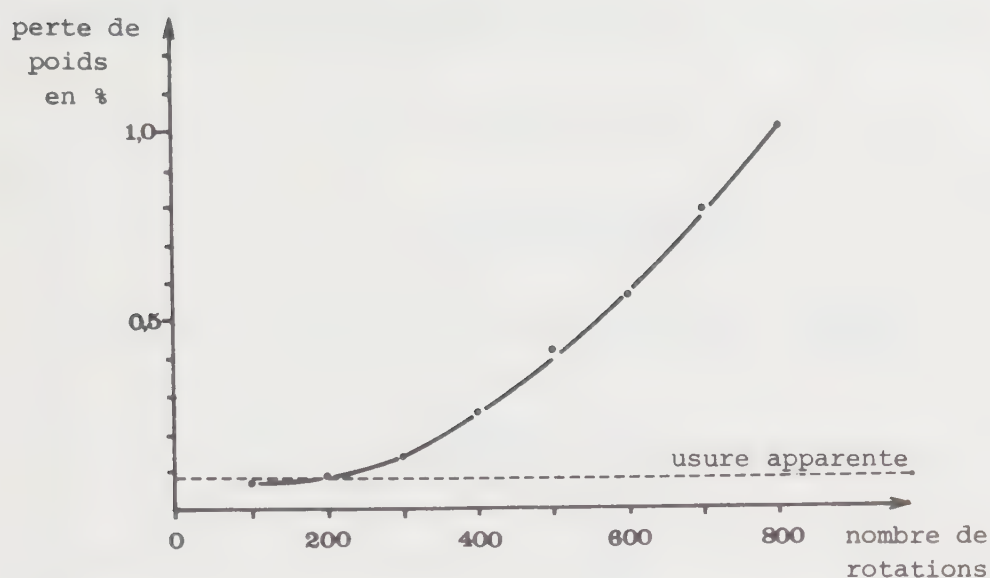
Appareillage : *Friabilitor Roche, Erweka, type TA 3*

Mode opératoire :

- Introduire 20 comprimés exactement pesés dans l'appareil
- Régler l'horloge de l'appareil à 4 minutes
- Peser les comprimés après les avoir dépoussiérés
- Remettre en mouvement pendant 4 minutes

En répétant l'opération plusieurs fois de suite, nous avons obtenu la courbe d'effritement indiquée dans la figure 70.

Figure 70. Courbe d'effritement.



Remarque :

- à partir de 100 tours, l'usure des comprimés suit une courbe ascendante,
- l'usure des comprimés devient apparente à partir de 0,08 % de perte de poids.

En tenant compte des remarques formulées ci-dessus, nous avons soumis les comprimés au test d'effritement pendant 4 minutes. La perte de poids par effritement sur 20 comprimés ne devrait pas dépasser 0,08 %. Voir les résultats dans le tableau 139.

Volume de remplissage des matrices.

Après chaque essai de compression avec les granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions, nous avons mesuré la profondeur de la matrice au niveau du sabot de réglage et avons soustrait la profondeur du poinçon h de la profondeur de la matrice p .

$$p - h = k \quad (\text{hauteur du cylindre}).$$

Figure 71.



Le tableau ci-dessous donne les valeurs k pour nos essais de compression.

Tableau 138.

Granulés	p mesuré	p - h = k calculé (h = 1,5 mm)
	mm	mm
1	7,8	6,3
2	7,8	6,3
3	8,0	6,5
4	8,2	6,7
5	10,2	8,7

Le volume de remplissage a été calculé à l'aide de la formule suivante :

$$V = \underbrace{1/4 \cdot d^2 \cdot \pi \cdot k}_{\text{volume du cylindre}} + \underbrace{1/6 \cdot h \cdot \pi \cdot (3r^2 + h^2)}_{\text{volume du segment de la sphère}}$$

d = diamètre du poinçon (9 mm)
k = hauteur du cylindre
h = profondeur du poinçon (1,5 mm)
r = rayon du poinçon (4,5 mm)

Les résultats figurent dans le tableau 139.

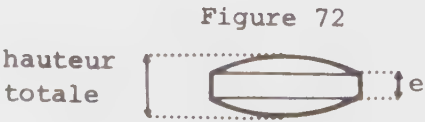
Volume des comprimés.

Après avoir mesuré leur hauteur totale (les valeurs moyennes sont indiquées dans le tableau 139), nous avons calculé le volume moyen des comprimés à l'aide de la formule suivante :

$$V = \underbrace{1/4 \cdot d^2 \cdot \pi \cdot e}_{\text{volume du cylindre}} + \underbrace{2 \cdot [1/6 \cdot h \cdot \pi \cdot (3r^2 + h^2)]}_{\text{volume des 2 segments (inférieur & supérieur) de la sphère}}$$

e = hauteur totale - 2 h

Les résultats figurent dans le tableau 139.



Réduction du volume par compression.

- Calcul de la densité moyenne des comprimés :

$$\bar{\rho}_{\text{comp.}} = \frac{\text{poids des comprimés}}{\text{volume des comprimés}}$$

- Calcul du volume d'air résiduel dans les comprimés :

$$\varepsilon = 1 - \frac{\bar{\rho}_{\text{comp.}}}{\bar{\rho}_r}$$

Les résultats figurent dans le tableau 139.

Interprétation des résultats.

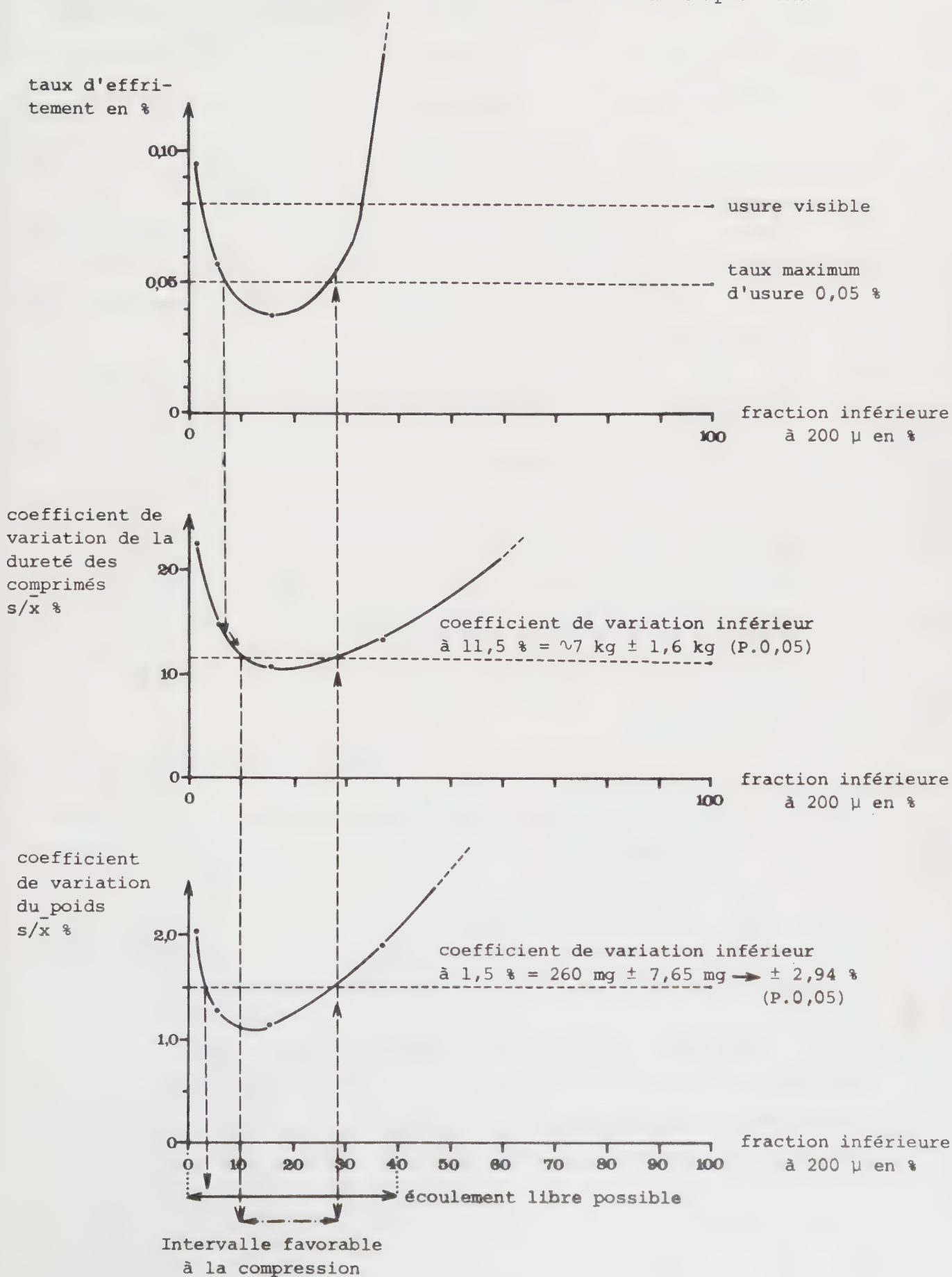
Pour les granulés contenant de la poudre fine en diverses proportions 1, 2, 3 et 4, nous avons adapté la pression pour la compression de telle manière que le volume moyen des comprimés varie très peu. La réduction de volume obtenue par comprimé se situe à environ 51 % et augmente en fonction du volume de remplissage des granulés. Sauf pour le granulé 1, le volume d'air résiduel dans les comprimés est d'environ 18 %. Cela signifie que la compression permet de dégazer complètement le volume d'air entre les amas des particules et une partie de l'air contenu dans les pores des particules.

Nous remarquons également que la densité de décharge mesurée ne change pas avec ce type de machine à comprimer dont l'alimentation se fait par écoulement. Il est donc possible de prévoir le volume de remplissage dans les matrices pour la compression, autrement dit le réglage de volume des matrices. Ce n'est évidemment pas le cas pour les machines à comprimer récentes, avec alimentation forcée.

Tableau 139.

Paramètres mesurés										Paramètres calculés					
Compo- sition	Fraction inférieure à 200 µ	Poids		Hauteur totale		Dureté		Taux d'effi- tement. Perte en % g sur 20 comprimés	Volume de remplissage dans les matrices	Volume des comprimés	Réduction de volume par compression	Volume d'air résiduel dans les comprimés	Densité du produit rempli dans les matrices	Densité de décharge du produit	
		$\bar{x}$ en g n = 10	$\bar{s}/\bar{x}$ %	$\bar{x}$ en mm n = 10	$\bar{s}/\bar{x}$ %	$\bar{x}$ en kg n = 10	$\bar{s}/\bar{x}$ %								
1	0,85	0,260	1,88	4,89	1,40	4,125	20,88	0,155	0,450	0,2191	51,31	20,30	0,5653	0,6149	
2	1,60	0,264	2,04	4,83	1,05	7,080	22,53	0,095	0,450	0,2153	52,15	17,26	0,5739	0,5820	
3	5,80	0,261	1,27	4,82	0,77	6,050	14,95	0,057	0,462	0,2146	53,55	18,54	0,5649	0,5854	
4	15,80	0,262	1,14	4,84	0,98	6,680	10,80	0,038	0,475	0,2159	54,55	18,50	0,5515	0,5581	
5	37,00	0,261	1,91	4,81	0,65	7,940	13,46	usure et décalottage	0,602	0,2140	64,45	18,53	0,4335	0,4416	
6	56,40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4013	
7	75,80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3795	
8	94,16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3577	

Figure 73. Détermination par méthode graphique
des conditions favorables à la compression.



Par méthode graphique (voir figure 73), nous avons déterminé les normes de qualités physiques des granulés dans lesquelles la compression de notre principe actif peut se faire sans problèmes et donner un produit satisfaisant :

- L'écoulement libre des granulés se fait lorsque la fraction des particules inférieures à 200 μ se trouve au-dessous de 40 %.
- Lorsque la fraction des particules inférieures à 200 μ se situe entre 3,5 et 28 %, le coefficient de variation de poids est de moins de 1,5 %. Dans ce cas, avec une probabilité de 0,05, nous pouvons avoir une variation possible de $\pm 2,94$ %.
- Le coefficient de variation de la dureté des comprimés est déterminé d'après la limite supérieure du coefficient de variation du poids, et il est de 11,5 % au maximum. En acceptant ces normes avec une probabilité de 0,05, la dureté des comprimés serait de 7 kg $\pm$ 1,6 kg. Ce chiffre s'applique à un granulé dont la fraction des particules inférieures à 200 μ se situe entre 10 et 28 %. Dans cet intervalle, le taux maximum d'usure ne pourrait dépasser 0,05 %, ce qui est un bon résultat, étant donné que l'usure n'est apparente qu'à partir de 0,08 %.

IV.2.5.- Fabrication.

IV.2.5.1.- Considérations des caractéristiques physiques du produit pour la compression.

Les caractéristiques physiques favorables à la compression ont été ramenées à un seul paramètre, c'est-à-dire à la taille et distribution des particules, plus précisément à la proportion des particules inférieures à 200 μ .

Nous avons vu qu'avec une proportion de poudre fine de 10 à 28 %, on obtient des comprimés satisfaisants. Dans nos conditions expérimentales de densification, de séchage et de calibrage, la fraction des particules inférieures à 200 μ se situe entre 11,5 et 21,5 % avec une probabilité de 95 %.

Toutes les conditions se trouvent par conséquent remplies pour effectuer la compression sans difficultés.

IV.2.5.2.- Mélange du produit à comprimer avec le lubrifiant choisi.

Le mélange du granulé avec le lubrifiant a été effectué dans le mélangeur planétaire Artofex, modèle RG 113, dans les mêmes conditions que lors de l'encapsulation, et selon la formule suivante :

Formule pour environ 10'000 comprimés :

(+)-cyanidanol-3 densifié, séché, calibré,	
à 4,3 % H ₂ O d.b.	2607,5 g
stéarate de magnésium	6,25 g

Mode opératoire.

- Placer le (+)-cyanidanol-3 dans le mélangeur (nous avons préparé 3 charges en utilisant tour à tour le (+)-cyanidanol-3 provenant des essais de densification et de séchage III, IV et V).
- Tamiser le lubrifiant avec un tamis ayant une ouverture de mailles de 100 µ pour défaire les amas, et ajouter sur le (+)-cyanidanol-3.
- Mélanger pendant 10 minutes.

IV.2.5.3.- Compression.

Mode opératoire.

- Remplir la trémie d'alimentation avec le granulé.
- Régler le poids des comprimés.
- Régler la pression pour la compression de façon à obtenir une hauteur de comprimés de 4,8 mm.
- Ajuster la vitesse de la compression (la compression a été effectuée à la vitesse optimale de la machine à comprimer, i.e. 30'000 comprimés à l'heure).

IV.2.5.4.- Formule.

(+)-cyanidanol-3 densifié, séché, calibré à	
4,3 % H ₂ O d.b. (250 mg)	0,26075 g
stéarate de magnésium	0,00065 g
	0,26140 g

IV.2.6.- Contrôles de qualité des comprimés.

Méthode d'échantillonnage.

Chacun de nos essais de fabrication durant environ 20 minutes, les comprimés ont été prélevés pendant la compression, à raison de 30 comprimés toutes les 2 minutes.

IV.2.6.1.- Variation de poids.

Nous avons pesé 5 comprimés provenant de chaque prélèvement. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 140. Contrôle de poids des comprimés.

Prélèvement toutes les 2 min	Essai I (en g)		Essai II (en g)		Essai III (en g)	
	$\bar{x}$ n = 5	s/ $\bar{x}$ %	$\bar{x}$ n = 5	s/ $\bar{x}$ %	$\bar{x}$ n = 5	s/ $\bar{x}$ %
1	0,26164	1,46	0,26084	1,32	0,26107	1,18
2	0,26158	1,54	0,26064	1,24	0,26163	1,23
3	0,26194	1,49	0,26128	1,41	0,26209	1,28
4	0,26211	1,61	0,26139	1,22	0,26169	1,21
5	0,26218	1,68	0,26094	1,36	0,26134	1,16
6	0,26284	1,78	0,26111	1,19	0,26036	1,32
7	0,26159	1,59	0,26061	1,34	0,26089	1,25
8	0,26179	1,63	0,26098	1,26	0,26107	1,21
9	0,26233	1,59	0,26134	1,28	-	-
10	-	-	-	-	-	-

Calcul de la moyenne et de l'écart en pourcent (P.0,05) pour tous les comprimés de chaque essai :

<u>Essai I</u>	<u>Essai II</u>	<u>Essai III</u>
$\bar{x} = 0,26200 \text{ g}$	$\bar{x} = 0,26101 \text{ g}$	$\bar{x} = 0,26126 \text{ g}$
$\pm 3,13 \%$	$\pm 2,53 \%$	$\pm 2,41 \%$

Interprétation des résultats.

Le poids moyen des comprimés obtenus pendant ces 3 essais de fabrication est très proche du poids théorique calculé à la page 306. Les coefficients de variation de poids calculés suivent la courbe de la figure 73. Dans 95 % des cas, le poids des comprimés reste dans l'intervalle suivant : 0,25320 g - 0,26960 g.

IV.2.6.2.- Dureté des comprimés.

Nous avons mesuré, avec l'appareil *Erweka*, la dureté de 20 comprimés.

Tableau 141.

	Essai I	Essai II	Essai III
Moyenne	5,923 kg	6,245 kg	6,412 kg
Coefficient de variation	12,43 %	9,86 %	10,11 %
Ecart (P.0,05)	$\pm 1,443 \text{ kg}$	$\pm 1,207 \text{ kg}$	$\pm 1,270 \text{ kg}$

La dureté moyenne des comprimés provenant de chaque charge semble être plus faible que celle déterminée pendant nos essais préliminaires de compression. Nous pouvons attribuer cette diminution de la dureté des comprimés au changement de la vitesse de compression et tentons de le démontrer de la façon suivante.

Entre les essais préliminaires et les 3 charges de fabrication, la machine à comprimer a été réglée d'une façon identique à une exception près : la vitesse de la compression. La durée de la compression peut avoir une influence sur la compression.

Nous avons mesuré sur la machine la longueur du chemin sur lequel la pression est exercée, elle est de 5 cm. Puis nous avons calculé la vitesse radiale des poinçons. Le diamètre du cercle sur lequel les 15 poinçons sont disposés étant de 18 cm, la longueur du cercle est :

$$\pi \cdot d = 56,22 \text{ cm}$$

Pour un débit de 20'000 comprimés/heure (essais préliminaires), la vitesse radiale est donc :

$$\frac{20'000}{15 \text{ poinçons} \cdot 60 \text{ min}} \cdot 56,22 = 1249 \text{ c/min} = 0,21 \text{ m/sec}$$

tandis que pour un débit de 30'000 comprimés/heure (fabrication) :

$$\frac{30'000}{15 \cdot 60} \cdot 56,22 = 1873 \text{ cm/min} = 0,31 \text{ m/sec}$$

Un chemin radial de 5 cm est parcouru

$$\text{pour un débit de 20'000 comprimés/heure en } \frac{0,05 \text{ m}}{0,21 \text{ m/sec}} = \underline{0,23 \text{ secondes}}$$

$$\text{pour un débit de 30'000 comprimés/heure en } \frac{0,05 \text{ m}}{0,31 \text{ m/sec}} = \underline{0,16 \text{ secondes}}$$

En augmentant la vitesse de compression de 10'000 comprimés à l'heure, on réduit la durée de compression de 30 %. La diminution de la dureté des comprimés que nous avons observée peut provenir de la réduction de la durée de compression.

IV.2.6.3.- Taux d'effritement des comprimés.

Selon la méthode et l'appareillage décrits à la page 298.

Tableau 142. Taux d'effritement des comprimés.

	Essai I	Essai II	Essai III
Poids de 20 comprimés en g			
avant le test	5,2591 g	5,1823 g	5,2220 g
après le test	5,2568 g	5,1802 g	5,2204 g
Différence Δ g	0,0023 g	0,0021 g	0,0020 g
Taux d'effritement en %	0,044 %	0,040 %	0,038 %

Les valeurs déterminées se situent au-dessous de la limite fixée à la page 304 et sont bien plus basses que le taux auquel l'usure des comprimés devient apparente (voir page 299). Nous pouvons estimer que la résistance des comprimés aux chocs est satisfaisante.

IV.2.6.4.- Vitesse de dissolution des comprimés.

Nous avons employé la cellule de dissolution selon *Langenbucher* avec le treillis utilisé lors de la détermination de la vitesse de dissolution des capsules (page 263). Le mode opératoire est le même que pour les capsules. Les résultats figurent dans les pages suivantes.

Tableau 143. Détermination de la vitesse de dissolution des comprimés
provenant de l'essai de compression I.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$
				y_1	y_2	y'_i
76	1	20,1833	20	0,168	0,166	0,9933
	2	20,2047		0,155	0,155	0,9938
	3	19,8289		0,266	0,268	0,9893
152	1	19,7528	50	0,253	0,251	0,9674
	2	20,2497		0,297	0,295	0,9623
	3	19,9543		0,333	0,331	0,9538
228	1	20,0452	50	0,421	0,419	0,9194
	2	20,1473		0,557	0,556	0,8961
	3	19,7802		0,895	0,895	0,8414
304	1	19,8372	50	0,840	0,838	0,8049
	2	20,2383		1,208	1,210	0,6998
	3	19,9893		1,158	1,158	0,6207
380	1	19,9913	50	0,909	0,909	0,6232
	2	20,1242		0,753	0,755	0,4789
	3	20,0086		0,576	0,576	0,3977

Tableau 144. Résultats du tableau 143.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		- 0,94153	- 0,94733	- 0,96393
"t" calculé		4,8400	5,1240	6,2736
"t" 0,05 (3)		3,182	3,182	3,182
		la dépendance entre x' et y' est significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1324$ $- 0,0012 x'$	$y' = 1,1939$ $- 0,0017 x'$	$y' = 1,2155$ $- 0,0020 x'$
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		111 sec	114 sec	107 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		953 - 111 sec = 842 sec	702 - 114 sec = 588 sec	609 - 107 sec = 502 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	19,96 ml	20,19 ml	19,91 ml
	s	0,17 ml	0,054 ml	0,101 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,33$ ml	$\pm 0,11$ ml	$\pm 0,20$ ml

Tableau 145. Détermination de la vitesse de dissolution des comprimés provenant de l'essai de compression II.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
76	1	20,0400	20	0,700	0,700	0,9705
	2	19,9477		0,412	0,412	0,9830
	3	19,7818		0,382	0,382	0,9845
152	1	19,9041	50	1,058	1,058	0,8386
	2	19,8718		0,860	0,861	0,8825
	3	19,9787		1,416	1,416	0,8030
228	1	19,7885	50	1,130	1,130	0,6262
	2	19,9707		1,206	1,204	0,6815
	3	19,3742		1,030	1,030	0,5953
304	1	20,0424	50	0,506	0,506	0,4493
	2	20,0109		0,722	0,725	0,4554
	3	19,8020		0,462	0,462	0,4150
380	1	20,0836	50	0,194	0,198	0,3177
	2	19,8167		0,296	0,298	0,1773
	3	19,8841		0,190	0,190	0,2481

Tableau 146. Résultats du tableau 145.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		- 0,99681	- 0,98736	- 0,99934
"t" calculé		21,6381	10,7901	47,9574
"t" 0,05 (3)		3,182	3,182	3,182
		la dépendance entre x' et y' est significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1489$ - 0,0022 x'	$y' = 1,2475$ - 0,0027 x'	$y' = 1,1674$ - 0,0024 x'
la temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		66 sec	92 sec	68 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		515 - 66 sec = 449 sec	465 - 92 sec = 373 sec	476 - 68 sec = 408 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	19,97 ml	19,92 ml	19,76 ml
	s	0,122 ml	0,077 ml	0,231 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,24$ ml	$\pm 0,15$ ml	$\pm 0,45$ ml

Tableau 147. Détermination de la vitesse de dissolution des comprimés
provenant de l'essai de compression III.

Temps en sec x'_i	Déter- mination	Volume de la solution en ml (a)	Facteur de dilution (b)	Absorption à 280 nm		$\sqrt[3]{m_t/m_o}$ y'_i
				y_1	y_2	
76	1	20,2734	20	0,279	0,279	0,9885
	2	20,0903		0,302	0,302	0,9876
	3	20,0012		0,188	0,187	0,9925
152	1	20,1795	50	1,007	1,008	0,8676
	2	20,0046		0,856	0,856	0,8880
	3	19,9535		0,610	0,608	0,9251
228	1	20,4041	50	1,149	1,151	0,6632
	2	19,9509		1,164	1,166	0,6995
	3	19,8185		1,254	1,258	0,7418
304	1	20,2420	50	0,592	0,589	0,4774
	2	19,8093		0,736	0,733	0,4919
	3	19,5406		0,888	0,890	0,5206
380	1	20,3427	50	0,244	0,246	0,3239
	2	19,8713		0,306	0,304	0,3017
	3	19,9756		0,388	0,386	0,2871

Tableau 148. Résultats du tableau 147.

		Détermination 1	Détermination 2	Détermination 3
Coefficient de corrélation r		- 0,99729	- 0,99364	- 0,98387
"t" calculé		23,4882	15,2913	9,5268
"t" 0,05 (3)		3,182	3,182	3,182
		la dépendance entre x' et y' est significative		
la formule de la droite de régression $y' = a + b x'$		$y' = 1,1799$ - 0,0023 x'	$y' = 1,2041$ - 0,0023 x'	$y' = 1,2380$ - 0,0024 x'
le temps de latence $y' = 1 x' = t_h$		79 sec	87 sec	99 sec
$y' = 0$ $x' =$ temps de dissolution complète		521 - 79 sec = 442 sec	517 - 87 sec = 430 sec	518 - 99 sec = 419 sec
Débit de la solution	$\bar{a}$	20,28 ml	19,94 ml	19,86 ml
	s	0,087 ml	0,11 ml	0,19 ml
	Ecart (P.0,05)	$\pm 0,17$ ml	$\pm 0,22$ ml	$\pm 0,37$ ml

Interprétation des résultats.

Analyse de variance (1)

Temps de dissolution complète des comprimés :

<u>Détermination</u>	<u>Essai I</u>	<u>Essai II</u>	<u>Essai III</u>
1	842 sec	449 sec	442 sec
2	588 sec	373 sec	430 sec
3	502 sec	408 sec	419 sec

$$F_{\text{calculé}} = 4,6063 < F_{0,05} (2;6) = 5,143$$

Il n'y a pas de différence significative entre les temps de dissolution des comprimés provenant des 3 essais de fabrication.

Analyse de variance (2)

Afin de comparer la vitesse de dissolution des comprimés à celle du contenu des capsules (puisque la capsule en gélatine correspond à l'enrobage des comprimés), nous avons effectué l'analyse suivante :

Essais de compression	Essais d'encapsulation I, II
I, II et III	et III (dissolution du contenu des capsules, sans tenir compte du temps de dissolution des capsules)

$$F_{\text{calculé}} = 8,7979 > F_{0,05} (5;12) = 3,106$$

Le temps de dissolution des comprimés est significativement différent de celui des capsules. Les comprimés se dissolvent plus rapidement.

En comparant la vitesse de dissolution des comprimés à celle du produit densifié, séché et calibré servant à leur fabrication, on remarque que la différence est faible.

Conclusion.

Le temps de dissolution moyen des comprimés est de 8 min 14 sec, tandis que 250 mg de (+)-cyanidanol-3 densifié utilisé pour leur fabrication a une vitesse de dissolution moyenne de 5 min 5 sec. En vérifiant le temps de désagregation des comprimés dans les conditions prescrites par la Pharmacopée Helvétique VI, nous avons obtenu une moyenne de 1 min 42 sec, avec un coefficient de variation de 11,63 %.

La désagregation a lieu sans qu'il soit nécessaire d'utiliser un désagrégeant tel que amidon, *Aérosil*, *Primojel*, etc. En effet, lorsque le comprimé se trouve dans un milieu aqueux, il absorbe de l'eau et il se produit une hydratation rapide du (+)-cyanidanol-3, accompagnée de l'augmentation de volume des particules. C'est ce phénomène qui provoque la désagregation rapide des comprimés (le même phénomène a été observé lors de la désintégration du produit densifié en des particules de moins de 23 μ).

Selon la méthode décrite à la page 212, et à l'aide du compteur *Coulter*, nous avons déterminé la taille et distribution des particules et obtenu les résultats suivants :

Distribution des particules après la désintégration :

Diamètre moyen des classes $\phi = k \sqrt[3]{\bar{V}}$	Distribution en % g des particules
22,93	1,08 %
18,20	1,71 %
14,45	3,82 %
11,46	4,66 %
9,10	7,86 %
7,22	10,40 %
5,73	13,40 %
4,55	14,16 %
3,61	14,28 %
2,87	12,84 %
2,27	9,00 %
1,80	4,52 %
1,43	1,54 %
1,14	0,72 %

La taille des particules après la désagrégation est inférieure à 23 μ et environ 90 % des particules ont une taille inférieure à 10 μ . La surface spécifique du produit après la désagrégation est de 3,32 m²/g. Avec une telle distribution de la taille des particules, nous pouvons parler de comprimés à principe actif micronisé.

En mettant à profit l'augmentation de volume du (+)-cyanidanol-3 due à l'hydratation, nous avons obtenu une désagrégation très rapide sans utiliser de désagrégeant, et une vitesse de dissolution exceptionnellement grande.

IV.2.6.5.- Stabilité des comprimés.

L'influence de l'humidité atmosphérique sur les comprimés a été déterminée avec la méthode d'isotherme de sorption décrite dans les pages 19 à 21.

Détermination de l'humidité initiale des comprimés.

Mode opératoire :

- Introduire 1 comprimé dans la cellule de l'appareil de *Karl-Fischer*.
- Actionner l'agitateur et laisser se dissoudre le comprimé (le (+)-cyanidanol-3 étant soluble dans le méthanol, la dissolution prend quelques minutes).
- Procéder selon le mode opératoire décrit à la 64.

Les résultats figurent dans le tableau 149.

Tableau 149.

Poids des comprimés	RKF	Facteur RKF	H ₂ O	Humidité
-----	-----		-----	-----
mg	ml		mg	% H ₂ O d.b.
258	2,40	4,68	11,23	4,55
263	2,36	"	11,04	4,38
261	2,38	"	11,14	4,46
259	2,34	"	10,95	4,41
262	2,39	"	11,18	4,45

humidité moyenne des comprimés : 4,45 % H₂O d.b.

coefficient de variation : 1,45 %

Nous avons introduit 10 comprimés placés sur un verre de montre taré dans chacun de nos dessicateurs et avons contrôlé leur poids périodiquement, jusqu'au poids constant. Le tableau 150 indique la quantité d'humidité adsorbée par les comprimés.

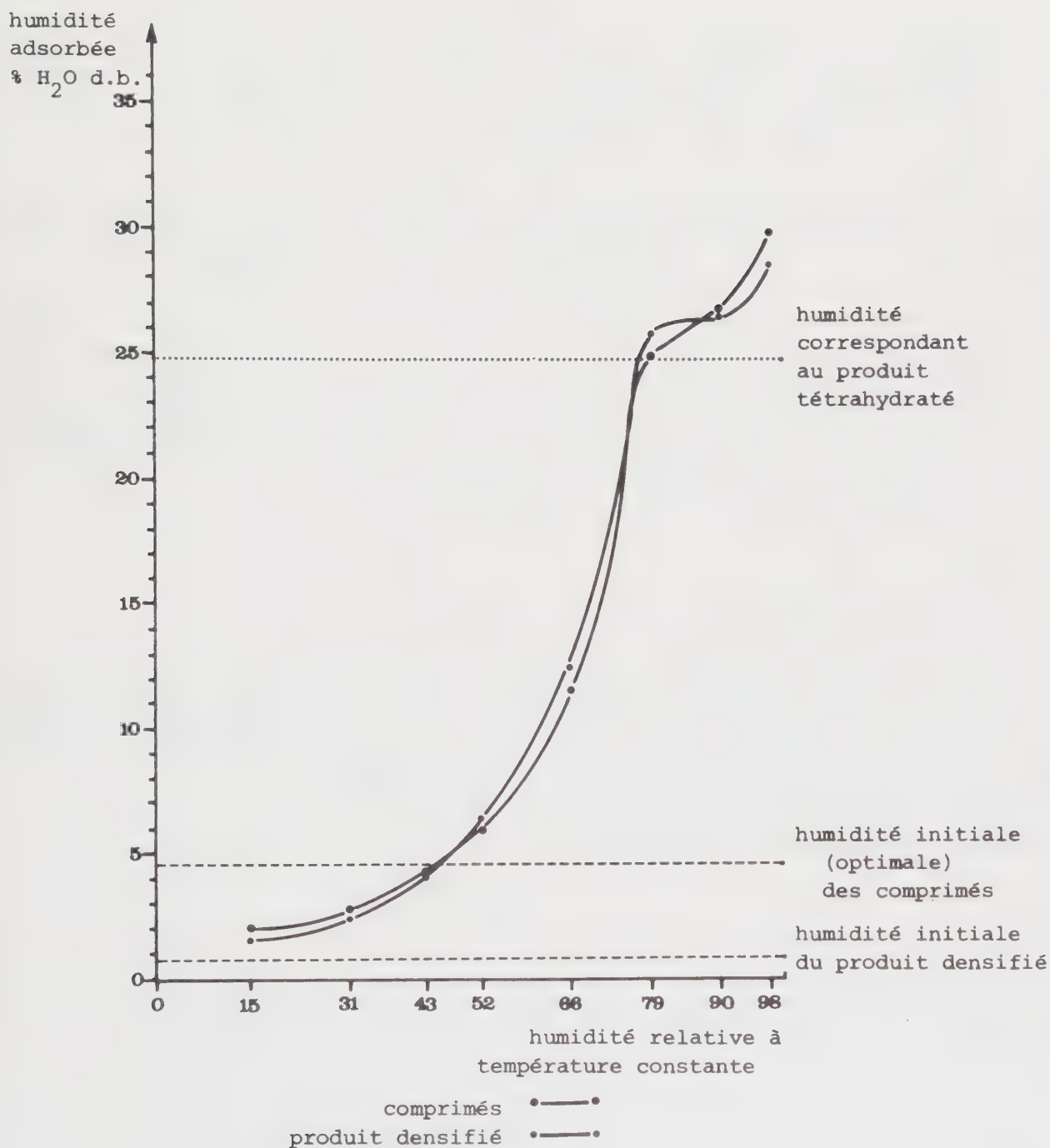
L'examen des comprimés lors de l'isotherme d'adsorption indique qu'il y a une hydratation du produit suivie d'une augmentation du volume des particules. Ainsi, on observe un début de désagrégation à une humidité relative élevée.

Ces résultats ainsi que ceux obtenus avec le produit densifié ont été reportés sur le même graphique (voir figure 74).

Tableau 150. Stabilité des comprimés par rapport à l'humidité.

Conditions d'adsorption		Prise d'échantillon	RKF	Facteur RKF	H ₂ O	Humidité		Observations sur l'aspect
Humidité relative %	Température °C					% H ₂ O d.b.	$\bar{x}$ H ₂ O d.b.	
		mg	ml		mg			
15	20-22	265	1,28	4,68	5,99	2,31		-
		269	1,22		5,71	2,17		
		267	1,19		5,57	2,13		
		264	1,23		5,75	2,22	2,21 %	
31	20-22	265	1,63	4,68	7,62	2,96		-
		269	1,58		7,39	2,82		
		266	1,60		7,49	2,90		
		273	1,62		7,58	2,85	2,88 %	
43	20-22	269	2,43	4,68	11,37	4,41		-
		275	2,39		11,18	4,24		
		285	2,46		11,51	4,21		
		265	2,40		11,23	4,42	4,32 %	
52	20-22	287	2,95	4,68	13,81	5,05		-
		286	2,87		13,43	4,93		
		289	2,90		13,57	4,92		
		280	2,84		13,29	4,98	4,97 %	
66	20-22	304	6,73	4,68	31,49	11,55		-
		315	6,99		32,71	11,58		
		314	7,09		33,18	11,81		
		307	6,97		32,62	11,88	11,70 %	
79	20-22	327	13,89	4,68	65,00	24,81		Surface légèrement fendillée
		332	13,97		65,38	24,52		
		319	13,74		64,30	25,24		
		319	13,61		63,69	24,94	24,87 %	
90	20-22	322	14,56	4,68	68,14	26,84		Surface fendillée et gonflée
		326	14,84		69,45	27,07		
		322	14,52		67,95	26,74		
		333	15,04		70,39	26,80	26,86 %	
98	20-22	331	16,37	4,68	76,61	30,11		Surface fendillée et fortement gonflée
		341	16,83		78,76	30,03		
		326	16,04		75,06	29,91		
		334	16,30		76,28	29,59	29,91 %	

Figure 74. Stabilité des comprimés par rapport à l'humidité.



Interprétation des résultats.

Malgré une diminution de surface par compression, on obtient une courbe d'isotherme de sorption similaire à celle du produit densifié utilisé pour la fabrication des comprimés. La durée d'adsorption et de désorption des comprimés est de 485 heures au lieu de 400 heures pour le produit densifié. Ce prolongement de la durée d'adsorption et de désorption est explicable par la diminution de la surface du produit.

Les comprimés doivent se conserver à une humidité inférieure à 50 % h.r. et à l'abri de la lumière pour éviter une oxydation. Il est donc nécessaire de conditionner les comprimés dans des emballages fermant bien ou à alvéoles opaques. L'efficacité de ces précautions doit cependant être vérifiée par des tests adéquats. Il serait utile d'étudier la possibilité d'un enrobage qui pourrait diminuer, voire supprimer l'influence de l'humidité et de la lumière sur les comprimés.

IV.2.7.- Conclusion.

La transformation des caractéristiques physiques du principe actif en fin de synthèse a permis d'effectuer la compression par méthode directe et d'obtenir des comprimés de qualité satisfaisante.

CHAPITRE V

RESUME ET CONCLUSIONS

La fabrication d'une spécialité pharmaceutique s'effectue actuellement en deux étapes distinctes et séparées l'une de l'autre :

- la synthèse du principe actif, avec l'objectif de le fabriquer d'une façon rentable et de l'obtenir chimiquement conforme,
- la mise en forme galénique du principe actif.

Cette façon de procéder par étapes séparées résulte dans le fait que le pharmacien ne dispose que rarement de principes actifs présentant des caractéristiques physiques favorables à la fabrication d'une forme galénique et qu'il doit, la plupart du temps, effectuer une transformation de ces caractéristiques physiques.

Notre objectif était d'obtenir, en fin de synthèse, un principe actif présentant des caractéristiques physiques favorables à la fabrication d'une forme galénique par voie directe. La façon de sécher un principe actif jouant un rôle déterminant sur les caractéristiques physiques, nous avons étudié différents procédés de séchage. Pour ce travail, Zyma S.A., Nyon, a aimablement mis à notre disposition le (+)-cyanidanol-3 cristallisé et essoré, à l'état humide et chimiquement pur.

V.1.- Etude de l'influence des procédés de séchage sur les caractéristiques physiques d'un principe actif.

Après avoir étudié les paramètres de séchage tels que l'humidité initiale du principe actif, son humidité optimale et le programme de tempé-

rature, nous avons procédé au choix d'un séchoir.

V.1.1.- Etude de séchage dans le lit fluidisé.

Après la mise au point du procédé de séchage, les essais effectués nous ont permis d'obtenir une reproductibilité tant sur le plan opérationnel que sur le plan des caractéristiques physiques du principe actif.

Cependant, les mouvements des particules lors du séchage dans le lit fluidisé ont occasionné une usure des amas de particules. Le produit ainsi séché présentant des caractéristiques physiques défavorables à l'encapsulation ou à la compression, le choix d'un séchoir dans lequel les particules ne seraient pas en mouvement se révélait nécessaire.

V.1.2.- Etude de séchage dans le séchoir sous vide.

Le séchage de notre principe actif dans le séchoir sous vide a permis d'améliorer légèrement les caractéristiques physiques, mais pas d'une façon suffisante pour permettre une encapsulation ou une compression par voie directe.

V.1.3.- Etude de séchage par nébulisation.

Les séchoirs par nébulisation permettant d'obtenir des particules sphériques, il était possible, en utilisant ce procédé, d'éviter la structure cristalline du (+)-cyanidanol-3 et de transformer complètement ses caractéristiques physiques.

Cependant, lorsqu'en étudiant les paramètres de séchage nous avons préparé des solutions aqueuses avec notre principe actif, il s'est avéré impossible de le maintenir en solution puisqu'il formait un précipité aussitôt après sa dissolution. Un examen microscopique nous a permis de constater

que ce précipité était composé de particules sous forme de prismes. Etant donné la transformation de la structure cristalline, nous avons étudié le précipité et avons pensé qu'il pouvait s'agir d'un monohydrate du (+)-cyanidanol-3 (éventuellement un cas de polymorphisme).

Il n'a donc pas été possible de poursuivre nos travaux avec le séchoir par nébulisation.

V.2.- Transformation des caractéristiques physiques du principe actif par densification avant le séchage final.

N'étant pas parvenus, par l'étude des procédés de séchage, à obtenir des caractéristiques physiques favorables à une mise en forme galénique de notre principe actif par voie directe, nous avons décidé d'utiliser un moyen mécanique (densification) permettant de transformer les caractéristiques physiques du principe actif après son essorage, alors qu'il se trouve à l'état humide.

Après la mise au point du procédé, la densification a été faite à l'aide d'un extrudeur, puis les vermicelles obtenus ont été séchés dans un lit fluidisé.

Cette transformation a permis d'obtenir d'une façon reproductible le principe actif

- chimiquement pur et non dégradé,
- avec une humidité stable dans les conditions atmosphériques,
- avec une taille et distribution des particules favorisant un bon écoulement, une densité de décharge satisfaisante et une quantité d'air contenue dans le produit ne compromettant pas la compression,
- avec une vitesse de dissolution inchangée par rapport au principe actif simplement séché, cela malgré une diminution de la surface spécifique du produit par la densification. En examinant avec le

compteur Coulter les vermicelles après leur désintégration, nous avons constaté que 90 % des particules avaient une taille inférieure à 10 μ .

Malgré la diminution de la surface spécifique par densification, le produit, en milieu aqueux, se désagrégeait en donnant des particules micronisées.

V.3.- Mise au point des formes galéniques - capsules et comprimés.

D'une part pour étudier la mise au point, d'autre part pour déterminer les conditions de la fabrication et les normes de qualité, nous avons cherché à établir des relations entre les caractéristiques physiques du principe actif et l'encapsulation ou la compression. Dans ce but, nous avons préparé, avec notre principe actif, des produits présentant des caractéristiques physiques systématiquement différentes. L'analyse de régression effectuée a révélé que les paramètres influençant l'encapsulation ou la compression avaient une relation avec la proportion de la poudre fine (fraction inférieure à 200 μ). Les différents paramètres pouvaient donc être ramenés à une seule variable. Cette étude nous a permis d'établir les normes de qualité du produit séché en fonction de la qualité de la forme galénique et vice-versa.

Les essais de fabrication des capsules et des comprimés ont donné des résultats reproductibles tant sur le plan opérationnel que sur le plan de la qualité des formes galéniques obtenues.

La stabilité des capsules et des comprimés par rapport à l'humidité atmosphérique a été étudiée par la méthode de l'isotherme de sorption.

V.4.- Considérations sur la disponibilité des formes galéniques.

Les caractéristiques physiques d'une forme galénique peuvent profondément modifier d'une part l'intensité et la durée de l'effet physiologi-

que, d'autre part l'incidence, l'intensité des effets secondaires et la stabilité du principe actif (81).

La disponibilité et l'activité pharmacologique d'un principe actif peuvent dépendre d'un ou de plusieurs des paramètres suivants :

- structure des particules (cas de polymorphisme),
- taille et distribution des particules,
- influence des excipients,
- caractéristiques physiques de la forme galénique.

C'est pourquoi nous avons étudié ces paramètres lors de la mise au point des formules et évité l'emploi d'excipients, à l'exception d'une petite quantité de lubrifiant.

Si la nature chimique du principe actif représente son potentiel au point de vue activité, la forme galénique sert de régulateur et détermine le degré ou l'absence d'activité (82). Ainsi, une différence de formulation et de mode opératoire de fabrication peut agir sur la résorption du principe actif. La vitesse de résorption dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif et des caractéristiques physiques de la forme galénique. Elle est probablement influencée par la vitesse de dissolution de la forme galénique.

Dans cet ordre d'idées, nous avons étudié d'une façon comparative la vitesse de dissolution

- du principe actif simplement séché,
- " " " séché après densification,
- " " " contenu dans les capsules,
- " " " en comprimés.

En tenant compte de nos conditions expérimentales, nous avons tiré les conclusions suivantes :

- La densification n'a pas modifié la vitesse de dissolution du principe actif.

- Il y a une différence significative entre la vitesse de dissolution du principe actif et celle des capsules contenant le même produit. En effet, la durée de dissolution du produit en capsules est plus longue. L'ouverture de la capsule n'est pas le seul élément qui augmente la durée de dissolution. La gélatine peut influencer chimiquement et physiquement (par modification des couches de diffusion) la vitesse de dissolution.
- Il y a une faible différence entre la vitesse de dissolution du principe actif et celle des comprimés fabriqués avec le même produit.
- La vitesse de dissolution des comprimés est nettement plus grande que celle des capsules.

V.5.- Conclusion.

Avec les séchoirs que nous avons employés, l'amélioration des caractéristiques physiques du (+)-cyanidanol-3 n'a pas été possible.

Par contre, la transformation des caractéristiques physiques du principe actif après son essorage s'est révélée très intéressante. Elle nous a permis d'obtenir des formes galéniques en utilisant très peu d'excipients. La disponibilité *in vitro* des comprimés est très proche de celle du (+)-cyanidanol-3 utilisé pour leur fabrication.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Guichard C., *Eléments de technologie pharmaceutique*, Flammarion, Paris, 1. Ed., 1967, 352.
- (2) Oeschel G.C. et Fontani F., *Boll. chim. farm* 3 (1970).
- (3) Jaminet Fr., *Pharm. Acta Helv.* 43, 129 (1968).
- (4) Munzel K., *Pharm. Acta Helv.* 46, 513 (1971).
- (5) Little A. and Mitchell K.A., *Tablet making*, The Northern Publis., Liverpool, 2. Ed., 1963, 13.
- (6) Raff A.M., Robinson M.J. and Svedres E.V., *J. Pharm. Sci.* 50, (1961).
- (7) Beilstein XVII (1933) 210.
- (8) Courbat P., *Angiologica* 9, 135-161 (3-29) (1972); cité d'après Freudenberg K., *Scientific Proceeding of the Royal Society* 27, 153, (1956) et Hardegger E., Gempeler H. und Züht A., *Helv. chim. Acta* 40, 1819 (1957).
- (9) Perkin A.G., and Yoshitake A., *J. chem. Soc. (London)* 81, 1160-1173 (1902).
- (10) Perkin A.G., *J. chem. Soc. (London)* 87, 398-405 (1902).
- (11) Freudenberg K. und Purrmann L., *J. Anal. Chem.* 437, 276 (1924).
- (12) Geissmann T.A. and Whalley W.B., *The Chemistry of Flavonoid compounds*, Pergamon, Oxford, London, New York, Paris, 1962, 441.
- (13) Perry R.H., *Chemical Engineer's Handbook*, McGraw-Hill, New York, 4 Ed., 1963, Chap. 15, 22-50.
- (14) Clauser R., *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 193, 101 (1909).
- (15) Kostanecki St. V. und Tambor J., *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 1867, (1902).
- (16) Scott W., Liebermann H.A., Rankell A.S., Chow F.S. and Johnston G.W., *J. Pharm. Sci.*, 52, 994-998 (1963).
- (17) Gore D.N. and Ashwin J., *J. Mond. Pharm.*, 10, 365-375 (1967).

- (18) *Gál, S.*, Die Methodik der Wasserdampf-Sorptionmessungen, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1967.
- (19) *Stecher P.G.*, The Merck Index, Merck Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A., 7. ed., 1960, 1591-1566.
- (20) International Critical Tables 1, 68.
- (21) *Terrier de la Chaise B. et le Perdriel F.*, Sci. Tech. Pharm., 10, 545 (1972).
- (22) *McDonald D.P.*, Manufacturing Chemist & Aerosol News, 28 (1972).
- (23) *Swinnen M.R.*, Sciences et Techniques Pharm., 45-49 (1965).
- (24) *Flood H.W. and Lee B.S.*, Scientific American, 219, I, 94-104 (1968).
- (25) *Davis W.L. and Gloor Jr. W.T.*, J. Pharm. Sci. 60, 1869 (1971) and 61, 618 (1972).
- (26) Gas fluidisation course, University of Bradford (1972).
- (27) *Harbert F.C.*, Manufacturing Chemist and Aerosol News, 23, Jan. (1974).
- (28) *Perry R.H.*, Chemical Engineer's Handbook, McGraw-Hill, New York, 4. Ed., 1963, Chap. 5, 5-6.
- (29) Cours intitulé "choix de méthodes de mesures galéniques pour des formes pharmaceutiques solides ", Institut de pharmacie, ETH, Zurich, (1970).
- (30) Instructions for Air comparison pycnometer, model 930, Beckman.
- (31) "Particle Size Measurement and Surface Area Determination", cours, University of Bradford, (1971).
- (32) *Traisnel M. et Guyot J.C.*, Labo Pharma, No. 213, 95-103 (1972).
- (33) *Villard-Goudou A.V., Gimonet M. et Fontaine-Bienfait J.*, Labo Pharma, No. 212, 25-36 (1972).
- (34) *Fils F.*, Produits et Problèmes Pharmaceutiques, 26, 599-621 (1971).
- (35) *Villard-Goudou A. et Gimonet M.*, Problèmes et Techniques (Labo Pharma) No 197, 44-51 (1971).
- (36) *Schrenzel M.*, Pharm. Acta Helv., 41, 218 (1966).

- (37) Manuel d'Instructions pour le compteur Coulter, modèle ZB, Coultronics France.
- (38) Amacker P. et Boymond P., *Pharm. Acta Helv.* 42, 357 (1967).
- (39) Pitkin C.G., Mitra A.K. and Pitkin C.G. Jr., *J. Pharm. Sci.*, 62, 693 (1973).
- (40) Danish F.Q. and Parrott E.L., *J. Pharm. Sci.*, 60, 549 (1971).
- (41) Kurihara K. and Ichikawa I., *Chem. Pharm. Bull.* 21, 394-403 (1973).
- (42) Wurster D.E. and Taylor P.W., *J. Pharm. Sci.*, 54, 169 (1965).
- (43) Langenbucher L., *J. Pharm. Sci.*, 58, 1265 (1969).
- (44) Beuttner W., travail de thèse intitulé "Untersuchungen über den Einfluss der Betriebsfactoren eines kleindimensionierten Zerstäubungstrockners auf das Trockengut", ETH Zurich, 1959.
- (45) Raff A.M., Robinson M.J. and Svedres E.V., *J. Pharm. Sci.*, 50, No. 1 (1961).
- (46) Scott M.W., Robinson M.J., Pauls J.F. and Lantz R.J., *J. Pharm. Sci.*, 53, No. 1 (1964).
- (47) Steiger-Trippi K., *Arch. Pharm.*, 292, Heft 12, Mitteilungen, 193-205 (1964).
- (48) Brooks, R., *J. Birmingham Uni. Chem. Engin. Soc.*, 16, No. 1 (1965).
- (49) Foulk J. and Bawden W., *J. Amer. Chem. Soc.*, 48, 2045 (1926).
- (50) Dossier d'Instructions pour l'appareil de Karl-Fischer de Metrohm.
- (51) Harnby N., Conference notes from "Mixing and Sampling" (1973).
- (52) Chalumet J., Jeannin C., Mirouze A., Poulet M. et Pourcelot Y., *Sciences et Techniques Pharmaceutiques*, 1, No. 7, 349 (1972).
- (53) Jeffrey S.R. and Willis C.R. Jr., *Drug and Cosmetic*, 40 (Nov. 1972).
- (54) V. Zuilichem D.J., de Swart J.G. and Bursman G., *Food Science Technology*, 6, No. 5, 184 (1973).
- (55) Moatti C., *Sciences et Techniques Pharmaceutiques*, 2, No. 7, 341 (1973).

- (56) *Pearson J.T. and Varney G., Manufacturing Chemist, 44, No. 12, 37, (1973).*
- (57) *Allen T. and Khan A.A., Chem. Eng., 109 (1970).*
- (58) *Pochet G., Produits et Problèmes Pharmaceutiques, 23, No. 5, 313-316, (1968).*
- (59) *Anonyme, Problèmes et Techniques (Labo-Pharma), No. 145, 69-84 (1966).*
- (60) *Khun Th., Bulletin d'Information de Capsugel S.A., Bâle.*
- (61) *Oeschel G.C. et Fontani F., Boll. Chim. Farm., No. 3 (1970).*
- (62) *Schmitt J.P. et Mathis C., Produits et Problèmes Pharm., No. 25, 752-761 (1970).*
- (63) *Luescher M., Bulletin d'Information de Capsugel S.A., Bâle.*
- (64) *Jacquot J., Jonard M.M., Hocquemiller R. et Joyeux L.G., Problèmes et Techniques (labo-Pharma) No. 212, 48-63 (1972).*
- (65) *Clement H. et Marquardt H.G., Bulletin d'Information de Capsugel S.A., Bâle.*
- (66) *Dossier d'Instructions de l'Encapsuleuse Zanasi LZ.64.*
- (67) *Luescher M., Bulletin d'Information de Capsugel S.A., Bâle (BAS-14a-F.)*
- (68) *Czetsch-Lindenwald, Bulletin d'Information de Capsugel S.A., Bâle, (BAS-29-F).*
- (69) *Luescher M., Bulletin d'Information de Capsugel S.A., Bâle (BAS-75-F).*
- (70) *Luescher M., " " " " " " (BAS-64-F-1/71).*
- (71) *Bulletin d'Information de Capsugel S.A., Bâle (BAS-46-E).*
- (72) *Williams J.C., Sciences et Techniques Pharmaceutiques, 1, No. 10, 531-537 (1972).*
- (73) *Chalut J., Jeannin C., Mirouze A., Poulet M. et Pourcelot Y., Sciences et Techniques Pharmaceutiques, 1ère partie 1, No. 7, 349-366 (1972). 2ème partie 1, No. 8, 419-436 (1972).*

- (74) *McDonald D.P.*, Manufacturing Chemist and Aerosol News, 35-38 (April 1971).
- (75) *List P.H.* et *Muller B.W.*, Bulletin d'Information de Capsugel S.A., Bâle (BAS-73-F.1/72).
- (76) *Song-Ling L.*, *Menig J.* and *Swatz C.J.*, J. Pharm. Sci., 59, No. 7, 989-994 (1970).
- (77) *Leupin K.*, Pharm. Ind. 26, 524-527 (1964).
- (78) *Poulet M.* et *Guiot P.*, Sciences et Techniques Pharm., 1, No. 10, 557-566 (1972).
- (79) *Reco J.E.*, *Hersey J.A.* and *Cole E.T.*, J. Pharm. Sci., 61, No. 8, 1313-1315 (1972).
- (80) *Weinges K.*, *Bähr W.*, *Ebert W.*, *Göritz K.* und *Marx H.-D.*, Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, 27, 166 (1969).
- (81) *Münzel K.*, Pharm. Acta Helv., 46, 513-538 (1971).
- (82) *Wagner J.G.* et *Johnson R.I.*, Problèmes et Techniques (Labo-Pharma), No. 228, 25-36 (1974).
- (83) *Vuagnat P.*, cours "Introduction à la statistique mathématique", 1972 - 1973.
- (84) *Philippe J.*, Les méthodes statistiques en pharmacie et en chimie, Masson Cie, Paris, 1. Ed., 1967.
- (85) *Lison L.*, Statistique appliquée à la biologie expérimentale, Gauthier-Villars, 1958.
- (86) *Allen T.*, Particle Size Measurement, Chapman and Hall Ltd., London, 1. Ed., 1968, 17.

